FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 19 N°

1965

THÈSE

POUR LE

261

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

MALBRAN Jacques

Né à Paris, le 2 Novembre 1935

Présentée et soutenue publiquement le *19*

GYNÉCOMASTIES ET CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-TUBERCULEUSE

CONTRIBUTION A LEUR ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

PRÉSIDENT : Monsieur Georges BROUET, Professeur

H. M. I. Val-de-Grâce, 277 *bis*, rue Saint-Jacques, PARIS-V°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MALBRAN Jacques.

Externe des Hôpitaux de PARIS.
Né le 2 novembre 1935.

-

GYNECOLOGIES ET CHIMIOTHERAPIE ANTI - TUBERCULEUSE

CONTRIBUTION A LEUR ETUDE PHYSIO -PATHOLOGIQUE.

-

Président de thèse : Monsieur le Professeur Goerges BROUET

Présentée et soutenue publiquement le 1963.

PARIS - 1963.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), UABIN (A), BENARD (H.) , BULLIARD(H.), CADENAT (F.), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H); GASTINEL (P) , HALPHEN (E), HASARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (p), LAROCHE (G) LAVIER (G), LEVY-SOLAL(E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOREAU(R), MOULONGUET (p), MOUQUIN (M); OLOVIER (E), PASTEUR-VALERY-RDOT , PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (j), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN . . . . . Léon BINET - Membre de l'Institut.

1er assesseur ..... Gaston CORDIER
2èmeassesseur ..... Paul Castaigne.

1 - PROFESSEURS.

1° CHAIRE DE SCIENCES FONDAMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN(H)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	MEROBERT (R)
Microbiologie(bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirirgicale	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie Expérimentale	CAUCHOIX (J)

Thérapeutique ..... CONTE (H)
Thérapeutique Appliquée ..... LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... (DESGRZ (P)
(POLONOVSKI (J)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M)
Pharmacologie ..... LEVY (Melle J)
Physiologie ..... PARROT (J)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs Titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)..... REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)..... SOULIE (P)
(Beaujon..... LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin ..... LEGER (L)
(Cochin ..... ABOULKER (P)
Cliniques chirurgicales(Hotel-Dieu..... PATEL (J)
(Pitié ..... CORDIER (G)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J)
(Salpétrière ..... SICARD (A)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique
(Enfants-Malades) ..... FEVRE (M)
Clinique chirurgicale oethopédique et traumatologique (Cochin)..... MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire -Broussais). GAUDART d'ALLAINES(F de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire(Laennec).... MATHEY (j)
Clinique endocrinologique (Pitié)..... DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).... LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
(Saint-Louis)..... DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades). CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses(Claude Bernard).. HOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales de l'encéphale
(Sainte-Anne)..... DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)..... MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux
(Salpétrière)..... CASTAIGNE (P)
(Boucicaut ..... MILLIEZ (P)
(Broussais ..... LENEGRE (J)
(Cochin..... JUSTIN-BESANCON (L)
Cliniques médicales(Cochin ..... BROUET (G)
(Hotel-Dieu ..... BARIETY (M)
(Lariboisière ..... SEZE (S de)
(Pitié ..... DERYFUS (G)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R)

Clinique d'hydrologie et de climatologie(Bichat)..... DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)..... GENNES (L de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des
maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)..... DEROT (M)
Clinique de Neuro-chirurgie (Pitié)..... DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpétrière)..... GARCIN (R)
Clinique obstétricale (Baudelocque ;..... LACOMME (M)
(Foch(suresnes) ..... MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hotel-Dieu)..... RENARD(G)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique (Lariboisière)..... AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture
(Saint Vincent de Paul) ..... LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)..... MARIE (J)
Clinique de pneumophtisiologie (Laennec) ..... BERNARD (E)
Clinique de pneumo-psychiatrie infantile (Salpétrière) MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin). COSTE (F)
Clinique stomatologique ..... DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)..... ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)..... LEMAIRE a.
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique. PADOVANI (P)
Sémiologie médicale ..... DOMART (A)
Sémiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)..... COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau). TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine ..... (BOUR H.
(LHERMITTE F.
(PEQUIGNOT H.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES AGREGES.

Anatomie	CABROL C.	Biochimie médicale	BAULIEU Et.m. conf.
	COUINAUD C.		BOURILLON R.
	GILLOT C.		CARTIER P.
	OLIVIER G.		DREYFUS J.C.
	pr.s.ch.		GONNARD P.
			KRUH J.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS; (Melle P.)pr.s.c;		JEROME H.
	ABELANET R.	Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	
	CHOMETTE G.		
	GOUYGOU Ch.M.Conf		PLAS F.
	NEZELOFF Ch.		
	ORCEL L.	Carcinologie ...	BOIRON M.
	PAILLAS J.		DENOIS P.
			MATHEY G
Anesthésiologie ...	KERN E.		SELIGMANN M.
	VOURCH G.		
Bactériologie.....	BARBIER P.	Dermato-syphiligraphie.....	CIVATTE J.
	pr.s.ch;		DUPERRAT B.
	CHRISTOL D.		
	LE MINOR L.	Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD G.
	TOURNIER P.		

Hématologie.....	BESSIS M.	Pathologie Chirurgicale	BARCAT J.
	BIESKI-PASQUIER		BINET J.P.
	DAUSSET J.		CERBONNET G.
	DUHAMEL G.		CHATELIN C.L.
			DUBOST Ch.
Histologie.....	COUJARD R.pr.s.ch.		FAUREL J.
	MAROIS M .		FLABEAU F.
	RACADOT J.		GARBAY M.
			GARNIER H.
Hydrologie.....	BESANCON F		Cl de GAUDART-d'ALLAINES
	CORNET A.		
			GERMAIN A.
Hygiène.....	BOYER J.pr.s.ch.		LATASTE J.
	BLANCHER G.		LOYGUE J.
	CORRE-HURST Mme L.		MERCADIER M.
	SAPIN-JALOUSTRE H.		NATALI J.
			PELLERIN D.
Maladies infectieuses	BASTIN R. Pr.s.ch.		PERROTIN J.
	DUPONT V.		ROBERT H.
			THOMERET G.
Médecine légale ..	FOURNIER E.		
	GUENIOT M.	Pathologie exotique...	SCHNEIDER J.
	HADENGUE A.		
		Pathologie expérimentale.....	BENHAMOU J.P
Médecine du travail	ALBAHARY C.		BERTHAUX P.
			BOIVIN P.
Neuro-Chirurgie...	PERTUISET B.		CROSNIER J.
			HARTMANN L.
Neurologie.....	LAPRESLE J.		LOEPER J.pr.s.ch.
			MAURICE J.
Obstétrique.....	GRANJON A.		MIKOL Cl.
	HERVET E.		RICHET G.
	LE LORIER G.		
	LEVY J.	Pathologie médicale...	AUSSANNAIRE M.
	MORIN P.		BOUVIER J.
	MUSSET R.		BOUVRAIN Y.
	ROBEY M.		BRICAIRE H.
	SENEZE J.		BRIDDAUD H.
	SUREAU C.		BROCARD H.
	THOYER-ROZAT J.		BUGE A.
			CATINAT J.
Ophtalmologie....	BREGEAT P.		CHRETIEN J.
	DUBOIS A.		COBLENTZ B.
	SARAUX H.		CONTAMIN F.
			COURY C.
Orthopédie	JUDET R.		ETIENNE J.P.
	MEARY R.		FREZAL J.
	POSTEL M.		FRITEL D.
	RAMADIER J.		HENNEQUET A.
			HIMBERT J.
Oto-Rhino-Laryngologie.....	DEBAIN J.		HOUSSET E.
	PALLOUX P.		LAROCHE Cl.
			LESOBRE R.
Parasitologie....	GOLVAN Y.		LEVEQUE B.
	LAPIERRE J.		MACREZ C.
			MOREAU L.
			NICK J.
			ROYER P.

Pathologie médicale (suite)	TOURNEUR R. WOLFROMM R.	Physique médicale	CHANTEUR J. GOUGEROT L. n.conf. pr. s. ch.
Pédiatrie-Puériculture.....	LAFOURCADE J. LEPERCQ G. MANDE R. MOZZICONACCI P. POLONOVSKI C. ROSSIER A. VIALATTE J.		GREMY F. n. conf. MILHAUD G. PELLERIN P. ROUVAYROL J.Cl. TUBIANA M.n.conf.
Pharmacologie.....	BOISSIERJ. LECHAT P.	Pneumo-phtisiologie	KREIS B. MEYER A. RENAULT P.
Physiologie.....	BARRES G. DEJOURS pr.s.ch. DURAND J GIRARD n.conf. HUGUELIN A. SCHERRER J.	Psychiatrie	PICHOT P.
		Psychiatrie infantile	DENICKER P. DUCHE D. FLAVIGNY H.
		Rhumatologie ...	DELBARRE F. pr.s;Ch.

Stomatologie ..... CERNEA P.
CHAPUT Mme A. n. c.agre.
GRELLET M.

Thérapeutique ..... CHASSAGNE P.
MARCHE J.

Urologie ..... AUVERT J.
MOULONGUET A.
QUENU L.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie.....	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P. OFFRET G.
Clinique chirurgicale	VERNE J.M.		
Clinique médicale	PERRAULT M. RAMBERT P. THIEFFRY S.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.
		Clinique psychiatrique	BARUK H.
Clinique obstétricale	GRASSET J. MAYER M.	Clinique urologique	KUSS R.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie ..... HAUDUROY P; Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale..... RUDLER J. pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI E.
(LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA J.
Secrétaire principal ..... Melle CHAINTREUIL G
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .....(
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine....(M. le Docteur HAHN A.

Conservateurs .....Melles DUMAITRE P., LE NOIR G.
QUIEVREUX E.

Bibliothécaire .....Mes CONTET J. , FORGET F.
Melle LAURENT H.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

—

A MES PARENTS

En témoignage de ma très profonde
affection, cette modeste marque de gratitude.

A M. FIANCEE.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BROUET

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEAN MARCHE

Médecin des Hôpitaux.

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse, guidé et aidé de ses très précieux conseils au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée, et le témoignage de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN LEGER

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chef de la Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Dont l'enseignement nous a laissé un très vif souvenir.

Qu'il veuille bien accepter ce modeste hommage en témoignage de notre très respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre ABOULKER

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chef du Service d'Urologie de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il m'a toujours témoigné sa bienveillante sollicitude.

Qu'il trouve ici l'assurance de ma gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Monsieur le Professeur M. FEVRE

Monsieur le Professeur P. UHRY

Monsieur le Professeur J. CATHALA

L'Etude des Gynécomasties pose des problèmes complexes.

Des étiologies nombreuses sont incriminées.

Des mécanismes variés sont invoqués.

Il est des gynécomasties de cause endocrinienne, neurologique, thoracique dont l'explication physio-pathologique est satisfaisante. Mais il en est d'autres dont la pathogénie apparaît mystérieuse. C'est le cas, en particulier, des gynécomasties signalées depuis quelques années chez des tuberculeux traités par chimiothérapie.

Des cas exceptionnels ont été rapportés au cours de traitements par l'Isoniazide. Beaucoup plus nombreuses sont les observations concernant des malades traités par l'association I.N.H Ethioniamide.

On sait que les accidents thérapeutiques surviennent avec une relative fréquence avec cette double chimiothérapie.

Nos Maîtres, le Professeur Georges BROUET et le Professeur Agrégé Jean MARCHE, leur ont consacré diverses études.

Si certains des troubles observés, et en particulier les manifestations neuro-psychiques, relèvent manifestement d'une maladie métabolique ressemblant étrangement à la pellagre, les gynécomasties sont d'interprétation beaucoup plus difficile.

Le travail qui nous a été confié n'a qu'un but modeste : essayer de faire le point des connaissances actuelles concernant la pahysio-pathologie des gynécomasties.

A cette fin, nous avons fait une revue de l'abondante littérature consacrée à ce syndrôme. De plus, nous avons réuni toutes les données expérimentales solidement établies qui permettent de comprendre les mécanismes intervenant dans le développement de la glande mammaire chez le mâle

Il en ressort un certain nombre de notions importantes qui sont la conclusion de ce travail de "défrichage". Elles n'expliquent pas les gynécomasties que provoque la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Elles suggèrent une intervention obligatoire des centres régulateurs de la vie végétative, et, singulièrement, des structures hypophysaires et diencéphaliques.

Des investigations orientées en fonction de cette hypothèse permettront peut-être d'élucider le mécanisme physio-pathologique intime de ce curieux effet secondaire des tuberculostatiques.

- 0 -

.../...

CHAPITRE I

LES GYNECOMASTIES DES TUBERCULEUX TRAITES PAR CHIMIOTHERAPIE

L'emploi courant des dérivés de l'acide isonicotinique a bouleversé le pronostic de la tuberculose.

Mais l'évènement de la chimiothérapie anti-bacillaire a également donné naissance à toute une série d'incidents qui constituent une véritable pathologie médicamenteuse.

Parmi les épiphénomènes d'origine thérapeutique, nombreux et variés, décrits depuis plusieurs années, l'un des plus curieux est assurément l'apparition de gynécomasties chez les tuberculeux traités par l'Isoniazide (I.N.H) et l'Ethioniamide (1314 Th.)

Pour assez rare que soit ce phénomène, il ne laisse pas d'être surprenant. Mais, depuis dix ans, suffisamment de cas ont été observés pour qu'il s'agisse d'autre chose qu'une coïncidence.

Si l'action de l'isoniazide paraît incontestable dans le développement de la gynécomastie, en revanche, son mécanisme semble beaucoup plus mystérieux.

Sans avoir la prétention de vouloir l'expliquer entièrement, il nous a paru intéressant de faire le point de nos connaissances actuelles de ce problème qui demeure encore fort mystérieux.

.../...

A - HISTORIQUE.

C'est GUINET et Collaborateurs qui, en 1953, rapportent l'observation princeps d'un tuberculeux pulmonaire grave, de 49 ans, qui, après un traitement de 5 mois par le Rimifon, à la dose de 5 comprimés par jour, présente une gynécomastie bilatérale.

La suppression de l'I.N.H entraine la régression de l'hypertrophie mammaire.

Le bilan biologique de ce malade montrait un déficit des 17 cétostéroïdes, une augmentation légère des oestrogènes et de la F.S.H.

Le malade étant mort peu après, la vérification nécropsique mit en évidence une hyperplasie surrénalienne nette.

Puis, en 1956, KOANG cite 4 cas sur une série de 109 malades traités par l'I.N.H. pendant 19 mois. Ces 4 malades, âgés de 27 à 40 ans, reçurent une dose journalière de 5 à 6 mg/kg. Les dates d'apparition de la gynécomastie s'étendaient de 18 jours à 7 mois, la dose totale variant de 5 à 58 gr.

COLOGAN en rapporte 2 cas en 1958.

MOLINA présente les observations de 13 malades sur 800, soit un pourcentage de 1,5 %. Ce sont tous des sujets Nord-Africains, jeunes ou d'âge mûr, porteurs de tuberculoses sévères, et bacillifères. Dans 12 de ces cas, le traitement était soit de l'isoniazide seul, soit associé au P.A.S.

Parmi ces 12 gynécomasties, 7 étaient à gauche, 1 à droite et 5 bilatérales.

Dans 12 cas enfin, les examens ont montré une baisse des androgènes (1 à 5 mg en moyenne), une hyperoestrogénie, une augmentation de la F.S.H.

D'autres auteurs signalèrent également de telles gynécomasties au cours de traitement par l'I.N.H.

BOTTERO 6 cas, BORSELLA 1, AMALRIC 7, VIDAL 1.

Le malade de VIDAL, tuberculeux depuis 3 ans, âgé de 36 ans, et bacillifère, fut traité par le triple associé, puis par l'I.N.H. et le P.A.S. per os, à la dose de 250 mg d'I.N.H par jour. La gynécomastie apparut en 3 mois. Les 17C.S. étaient normaux mais les phénolstéroïdes augmentés.

Au total, nous avons trouvé 35 observations de ce type, ce qui est un chiffre minime comparé au nombre très élevé de tuberculeux traités par l'I.N.H.

Nous y ajouterons des observations recueillies dans le Service du Professeur BROUET.

.../...

B - OBSERVATIONS

Pour donner un aperçu de la fréquence des accidents provoqués par l'association I.N.H - Ethioniamide, une enquête a été faite dans le Service du Professeur BROUET, portant sur 97 malades, 80 hommes et 17 femmes.

L'Isoniazide a été administrée par voie orale, à la dose de 10 mg/kg. et l'Ethioniamide sous forme de comprimés à 250 mg à raison de 4 par jour.

Les observations ont été réunies dans la thèse de MODAI.

Dans 24 cas sont apparus des accidents qui se répartissent ainsi :

1° - Troubles digestifs :
18 cas d'anoréxie tenace.

2° - Troubles psychiques :
14 cas d'asthénie,
9 cas de mélancolie délirante.

3° - Troubles névritiques :
6 cas : troubles sensitifs,
5 cas : troubles sensitifs pseudo-rhumatismeux.

4° - Lésions cutanéo-muqueuses :
2 cas d'acnée,
4 cas de stomatite,
2 cas de parotidite,
3 cas d'érythème pellagreux.

5° - 3 cas de gynécomasties.

3 malades sur 80 développèrent donc une gynécomastie, soit un pourcentage de 3,75 %.

Ces 3 sujets étaient tous Nord-Africains.

1ère Observation. M. B... Hocine, Algérien de 30 ans, hospitalisé pour tuberculose nodulaire du lobe supérieur gauche. Il reçoit un traitement par streptomycine (1 gr) P.A.S et I.N.H (750 mg). Au bout de 40 jours, la streptomycine est remplacée par l'Ethioniamide (750mg) Après 6 semaines, apparition d'une gynécomastie.

.../...

2ème observation : M.A... Brahin, 23 ans est hospitalisé pour tuberculose pulmonaire nodulaire du lobe supérieur droit. Après 2 mois de traitement par I.N.H. -600mg- et 1314 - 1 gr. - apparition d'une gynécomastie bilatérale , sensible à la palpation, avec écoulement par le mamelon droit.

3ème observation : M.Z... Mohammed, 38 ans, manoeuvre nord-africain, entre dans le service pour tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit.
Trois mois après le début du traitement par I.N.H-600 mg- et Ethionamide (1 gr) apparition d'une gynécomastie bilatérale à prédominance gauche.

Nous y ajouterons une observation inédite :

M.QU... José, 19 ans, espagnol, mécanicien chez Sinca, est admis dans le service en avril 1963, pour tuberculose macro-nodulaire du sommet gauche. La bacilloscopie est négative mais la culture positive.
Le traitement entrepris comporte :
- I.N.H. : 600 mg/jour
- Ethionamide : 1 gr par jour
- Streptomycine : 1 gr par jour.

Au bout de 3 mois, apparition d'une acnée et d'une gynécomastie bilatérale.

C - CARACTERISTIQUES

Pouvons-nous dresser un "portrait-robot" du tuberculeux gynécomate ? En fait, rien de plus variable que les caractéristiques générales de cette anomalie :

- l'âge : il s'agit aussi bien de sujets jeunes que de sujets plus vieux
- le type de la gynécomastie et le siège échappent à toute systématisation : tantôt bilatérale, elle peut être, lorsqu'elle est unilatérale aussi bien homo qu'hétéro-latérale.
- on peut trouver tous les degrés, depuis la simple intumescence jusqu'au sein véritablement féminin.

- on peut cependant noter qu'il s'agit plus volontiers de sujets nords-africains et dénutris, bien qu'il ne s'agisse pas d'une exclusive, d'autant qu'actuellement, sous nos climats, ces malades représentent un fort pourcentage des tuberculeux.

.../...

Plus intéressante est la coexistence de certains signes associés notamment de la série pellagreuse : accidents cutanés à type d'érythème muqueux : glossite, stomatite, psychiques enfin, céphalée, vertige, asthénie, tendance au suicide.

La gynécomastie doit-elle être attribuée à l'I.N.H ?

Si certains de ces sujets ont reçu, outre l'isoniazide, des médicaments variés tels que S.T.H., cortancyl, d'autres, en revanche, n'ont reçu que de l'I.N.H seul.

A cet égard, MOLINA rapporte le cas d'un de ses malades qui, après avoir développé une gynécomastie sous I.N.H., reçut ensuite de la streptomycine seule : la gynécomastie régresse pour réapparaître lorsque le traitement par l'isoniazide fut repris au bout de trois mois.

Il semble donc que la chimiothérapie joue un certain rôle dans le déterminisme des gynécomasties apparues chez les tuberculeux traités. Or, un nombre infime de ceux-ci seulement est atteint. Pouvons-nous donc raisonnablement en déduire que l'isoniazide est le seul facteur intervenant dans l'hypertrophie mammaire de ces sujets ?

Il est incontestable que de nombreux autres ppramètres doivent être invoqués pour tenter d'expliquer la genèse de ces gynécomasties.

Leur étude ne peut être dissociée de celle de toutes les autres gynécomasties.

.../...

CHAPITRE II

DEFINITION DE LA GYNECOMASTIE .

La gynécomastie reconnaît une double définition, clinique et histologique.

A - DEFINITION CLINIQUE

C'est l'apparition chez un individu du sexe masculin, d'une hypertrophie unilatérale ou symétrique, de la glande mammaire vestigiale, et dont la topographie, la forme et la consistance rappellent en tout point le sein féminin.

Loin d'être une simple curiosité, cette augmentation anormale du volume des seins chez l'homme, constitue, en effet, dans la plupart des cas, un signe du plus haut intérêt, tant diagnostique que pronostique.

Bien que normalement quiescent, ce reliquat glandulaire demeure, en effet, un "organe cible", susceptible de répondre à des sollicitations extrèmement diverses et dont les réactions doivent être considérées comme un symptôme de grande valeur. La recherche d'une étiologie par des moyens cliniques, paracliniques et biologiques, peut amener la découverte d'une affection latente et parfois de haute gravité.

Cette définition, "apparition d'un véritable sein féminin chez l'homme", nous permet d'éliminer les fausses gynécomasties : dues à l'obésité, à une accumulation de graisses sous-cutanées, elles ne présentent ni la consistance ni certains caractères propres aux vraies gynécomasties.

Au bésoin, la radiographie peut trancher dans les cas litigieux. Un doute subsiste-t-il, qu'une simple biopsie viendra le lever en montrant les signes essentiels de cette affection : l'atteinte généralisée de la glande hypertrophiée et "féminisée".

Car la gynécomastie réalise un ensemble de modifications morphologiques, sensitives, histologiques, voire sécrétoires.

.../...

1°) - LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES.

sont essentiellement variables.

- Le volume de la glande peut présenter tous les degrés, depuis celui d'une noisette jusqu'à celui d'un véritable sein de femme enceinte.

  . En cas de gynécomastie bilatérale, il peut prédominer d'un côté et même varier du même côté au cours de l'évolution.

  . En règle générale, la palpation perçoit une masse glandulaire plus ou moins lobulée, entourée de tissu adipeux.

- Les téguments sont blanchâtres, striés de fines veinules bleutées.

- Le mamelon est augmenté de volume, parfois érectile et très souvent fortement pigmenté ainsi que l'aréole qui est élargie et présente des tubercules de Montgommery plus ou moins saillants.

2°) - Cette gynécomastie s'accompagne de MODIFICATIONS SENSITIVES à des degrés divers : absolument indolore chez certains, elle peut, chez d'autres, entrainer des manifestations douloureuses amenant à consulter ; celles-ci peuvent être dues à la tension des téguments. Mais il peut s'agir de douleurs pénibles, profondes, avec irradiations spontanées ou provoquées, à l'épaule ou au cou.

Il n'est pas jusqu'aux téguments eux-mêmes, le mamelon surtout qui ne puissent devenir douloureux. KLATSKIN et SALTER rapportent le cas de soldats américains chez qui le port de la chemise était devenu intolérable.

3°) - LES MODIFICATIONS SECRETOIRES sont plus rares.

Le plus souvent, il s'agit de "colostrum" qui "tache les sous-vêtements". SALTER a pu rapporter, cependant, quelques cas de sécrétion lactée.

Cet ensemble de modifications permet de définit morphologiquement la gynécomastie.

Cependant, la seule clinique peut être prise en défaut. Certes, la radio peut rendre quelques services : ainsi, sur 113 cas, AMALRIC a-t-il pu découvrir un côté cliniquement inapparent.

Mais, en dernier recours, c'est à l'histologie qu'il revient de définir complètement la gynécomastie.

B - DEFINITION HISTOLOGIQUE

L'anatomo-pathologie a permis de vérifier que, quels que soient les caractères morphologiques de la gynécomastie, l'âge d'apparition, l'étiologie, l'aspect microscopique est toujours le même et c'est là le plus sûr critère.

ROUJEAU la décrit comme une hyperplasie des canaux galactophores et du stroma.

Cette hyperplasie touche les canaux, leur épithélium, les cellules myo-épithéliales, le tissu réticulo-conjonctif péri-galactophore.

L'aspect réalisé est celui d'une glande mammaire féminine.

L'immense intérêt de l'anatomie-pathologique réside dans le fait de nous montrer que les modifications histologiques sont toujours les mêmes. Ceci ne manque pas d'être frappant quand on connaît l'extrême diversité des causes de la gynécomastie. Dès lors, il apparaît que, pour obtenir un même effet, des causes aussi variées doivent nécessairement mettre au jour un mécanisme commun, agissant directement sur la glande mammaire.

Il serait en effet, satisfaisant pour l'esprit d'imaginer un "facteurmammotrope" unique, responsable direct de la gynécomastie, et qui pourrait être mis en jeu par un"point central" auquel aboutiraient par des mécanismes divers, les réactions dues à telle ou telle cause.

Mais, avant de déterminer quelles sont ces réactions pathologiques, il est nécessaire d'étudier le développement normal de la glande mammaire. C'est à la morphogénèse et à l'embryologie que nous nous adresserons tout d'abord.

.../...

CHAPITRE III

DONNEES PHYSIOLOGIQUES ET EXPERIMENTALES

A - LA MORPHOGENESE MAMMAIRE

La glande mammaire dérive de l'épiblaste de la région ventrale.

Son ébauche apparaît très précocement chez l'embryon de 4 à 8 mms (soit à partir du 1er mois), sous la forme d'un ruban d'épithélium surélevé, s'étendant de la région axillaire à la région inguinale : c'est la bande mammaire. Elle disparaît chez l'embryon de 13 à 15 mms pour être remplacée par une "crête" ectodermique qui se transforme en bourgeons primitifs.

Ce bourgeon primitif, reliquat de la crête mammaire qui s'est raccourcie et épaissie , est bien individualisé à la fin du 2ème mois de la vie embryonnaire. Il ne subira que peu de modifications jusqu'au 5ème mois , à la fin duquel commence la formation des bourgeons secondaires qui sont à l'origine des canaux galactophores. Chacun d'eux est l'ébauche d'un canal plein qui s'enfonce dans le mésenchyme, et, plus tard, se creusera, se ramifiera dans sa partie profonde et à son extrémité pour donner naissance aux acini.

Jusqu'au stade de bourgeon secondaire, l'évolution est la même chez l'embryon, qu'il soit mâle ou femelle.

Ce n'est qu'au 5ème mois, en effet, qu'apparaissent les modifications mammaires qui caractérisent le mâle : l'ébauche se sépare de l'épiderme, et on assiste à une inhibition totale du développement. Or, fait remarquable, à ce stade, le futur testicule est déjà nettement individualisé et même sécrétant.

La relation existant entre le développement des caractères sexuels et la gonade foetale a été magistralement démontrée par les expériences du Professeur JOST, qui prouvent le rôle des hormones de la glande génitale embryonnaire sur la morphogénèse de l'appareil sexuel : opérant in utero sur des embryons de lapin, JOST a constaté que la castration n'entraine chez la femelle que peu de modification.

Elle en entraine au contraire , de très importantes chez l'embryon mâle, où les canaux de Wolf régressent, tandis que les canaux de Muller persistent et que le tubercule génital n'évolue pas en pénis.

Il se développe donc une structure de type femelle.

B - EFFETS DE LA CASTRATION SUR LA MORPHOGENESE MAMMAIRE

La castration a les mêmes effets sur le développement mammaire.

La destruction des ovaires au 13ème jour environ, n'empêche pas le développement d'une glande mammaire normale chez la souris femelle.

En revanche, la destruction des testicules voit les ébauches mammaires du mâle se développer sur un mode féminin typique : elles ne se séparent plus de l'épiderme et ne sont plus inhibées dans leur développement.

A l'inverse, la greffe d'un testicule rétablit le développement normal du type mâle.

De même, l'injection de testostérones chez les futures femelles "masculinise" l'histogénèse mammaire.

Tous ces faits prouvent que le développement de cette glande est sous la dépendance étroite d'hormones génitales.

Ils prouvent que la différenciation sexuelle est essentiellement fonction de la présence ou de l'absence du testicule.

On peut dire que le type femelle est neutre et que les dispositions mâles sont déterminées par le testicule. Le Testicule impose le sexe masculin C'est lui; et lui seul, qui est responsable de l'involution mammaire chez le mâle, par l'action de l'hormone masculine foetale qu'il sécrète.

Le sein apparaît donc bien comme un "organe cible" par excellence soumis à un contrôle hormonal sévère.

Le développement de la glande mammaire chez la femelle le prouve bien. Le sein, chez la femme, est un organe en évolution continue ; commencée très tôt, elle se termine très tard, car elle ne se fait guère qu'au moment de la puberté, et encore ne s'accomplit-elle entièrement qu'en période de gestation et de lactation.

.../...

C - CONTROLE HORMONAL

1°) - LES OESTROGENES.

Cette évolution est sous la dépendance des hormones. En effet, le développement normal de la glande mammaire féminine est régi par les oestrogènes :

- la folliculine assurant la croissance des canaux galactophores,
- la progestérone, celle des acini.

Ceci sous l'action de la F.S.H. et de la L.H., alors que le L.T.H. assure la lactation . Ces mécanismes sont maintenant assez bien connus et l'expérimentation montre assez le rôle des oestrogènes dans le déterminisme de la gynécomastie. Depuis longtemps, on savait que l'ovariectomie chez la souris impubère, empêchait le développement normal de la glande mammaire.

A l'inverse, TURNER et ALLEN , chez le singe, provoquent une hypertrophie mammaire par l'emploi d'oestrogènes. En clinique, ceci se retrouve constamment chez les sujets traités par les oestrogènes pour cancer de la prostate.

KNAUER, STEINACH l'obtiennent chez des castrats par greffe ovarienne.

2°) - L'HYPOPHYSE.

Or, fait fondamental pour l'étude des gynécomasties, les mêmes expériences faites sur des animaux hypophysectomisés demeurent sans résultats :

La glande mammaire ne réagit plus aux substances oestrogéniques chez le rat hypophysectomisé, alors qu'elle se développe chez le castrat avec une hypophyse intacte après injection d'oestrogènes.

MAYER-KLEIN en 1948, FOLLEY en 1952 prouvent ainsi que les oestrogènes ne peuvent agir directement sur la glande mammaire et qu'il existe forcément un relais hypophysaire.

LYONS-LI-JOHNSON en 1958 formulent l'hypothèse que les facteurs manquants paraissent bien être d'origine hypophysaire.

Tout se passe comme si l'hypophyse sécrétait un principe mammotrope directement responsable de l'hyperplasie glandulaire. On l'identifie alors à la prolactine.

GOMEZ et TURNER pensent que si le facteur est bien hypophysaire, il est tout autre que la prolactine, et ces auteurs formulent l'hypothèse

que l'hypophyse sécrète deux facteurs mammotropes, qu'ils appellent "Mammogen" I et II.

Cette supposition était renforcée par des faits a priori paradoxaux, observés en médecine. Ainsi le traitement du cancer de la prostate par le distilbène à doses faibles, entraine presque constamment une gynécomastie, alors que son emploi à doses massives la fait régresser. Les doses élevées ont inhibé le développement mammaire en bloquant la sécrétion hypophysaire. Or, c'est une loi commune dans les interactions entre les glandes endocrines et la glande pituitaire qu'une dose faible d'hormone excite la sécrétion hypophysaire de la stimuline correspondante, alors qu'une dose trop élevée bloque la sécrétion du lobe antérieur.

Ainsi, dans la gynéconastie, tout se passe comme si l'hypophyse intervenait grâce à l'élaboration de "mammotrophines".

Une expérience vient encore confirmer cette hypothèse : une ratte hypophysectomisée , à ovaires normaux, reçoit des gonadotrophines de l'insuline et de la thyroxine. La glande mammaire se développe, certes, mais la réaction est extrèmement limitée par rapport à celle observée chez un animal intact qui reçoit les mêmes doses des mêmes substances. L'adjonction de progestérone ne produit pas de développement alvéolaire comme chez la femelle normale.

Il ne fait aucun doute que chez la ratte hypophysectomisée, il manque un facteur nécessaire au développement de la glande mammaire et que ce facteur ne saurait être confondu avec les gonadostimulines et la prolactine.

Sa croissance harmonieuse est donc liée à la présence des ovaires et de l'hypophyse. Leur ablation entraine l'atrophie de la glande : l'hypophysectomie bouleverse l'équilibre endocrinien auquel est soumis le développement mammaire, en supprimant un facteur mammotrope.

Récemment enfin, DAWN et TURNER semblent avoir réussi à isoler une hormone mammotrope non lactogène , et dont l'action sur la glande mammaire apparaît être 200 fois plus forte que celle de la prolactine(MICHON).

Au terme de ces données endocriniennes, deux faits apparaissent nécessaires au développement d'une gynéconastie :

- l'absence de testostérone et, par là même, la présence d'oestrogènes,
- l'existence d'une hypophyse normale.

Dès lors, on peut concevoir le schéma : la présence d'oestrogène stimule l'hypophyse qui libère son hormone mammotrope :; celles-ci contribuant au développement et au maintien de la glande mammaire.

Chez le mâle, un même processus entraine l'apparition de la gynéconastie.

.../...

D - ROLE DU DIENCEPHALE.

On peut cependant se demander si p'hypophyse est seule en cause. Depuis la connaissance de la neurocrinie , la région hypothalamo-[illegible]tubulaire apparaît de plus en plus comme le substratum indispensable dans la région hormonale.

C'est sans doute là que nous pouvons trouver ce nécanisme commun que nous invoquions plus haut.

DENAMUR, opérant sur des brebis en gestation, pratique une hypophysectomie chez certains de ces animaux, et une section de la tige pituitaire chez les autres.

Les résultats sont sensiblement les mêmes. Le développement pondéral de la glande mammaire est de moitié inférieur à celui d'animaux normaux. Quant à la sécrétion lactée, l'hypophysectomie ou la section de la tige pituitaire entraine son tarissement.

Ces expériences montrent assez l'action centrale hypothalamo-hypophysaire.

L'axe diencéphalo-hypophysaire nous apparaît donc comme le "facteur obligé" de la croissance mammaire et donc de la gynéconastie.

Et nous pouvons supposer, avec beaucoup de vraisemblance, que toute gynéconastie est due à un hyperfonctionnement de cet axe.

Hyperfonctionnement qui peut être :

- Primitif, par atteinte directe de l'hypophyse ou du diencéphale .
- Secondaire , par stimulation sous l'influence d'un déséquilibre endocrinien, et d'une manière générale, il semble bien que la plupart des gynéconasties doit être étudiée dans le cadre d'un tel dysfonctionnement hormonal, intéressant tout l'organisme. En effet, l' "homéostasie" est un ensemble de régulations complexes et qui peut être rompu par de nombreux facteurs, ce qui rend compte de l'extrême diversité des causes.

Mais, à côté de ce dysfonctionnement hormonal, d'autres perturbations interviennent également.

Le dien céphale jouant, comme nous l'avons vu, un grand rôle dans le déterminisme de la gynéconastie, permet de penser que des interventions purement nerveuses prennent également part à l'apparition d'une hypertrophie mammaire.

.../...

Deux grandes sortes d'influence apparaissent ainsi se dégager :

- l'une, endocrinienne,
- l'autre nerveuse, et plus exactement neuro-diencéphalo-hypophysaire,

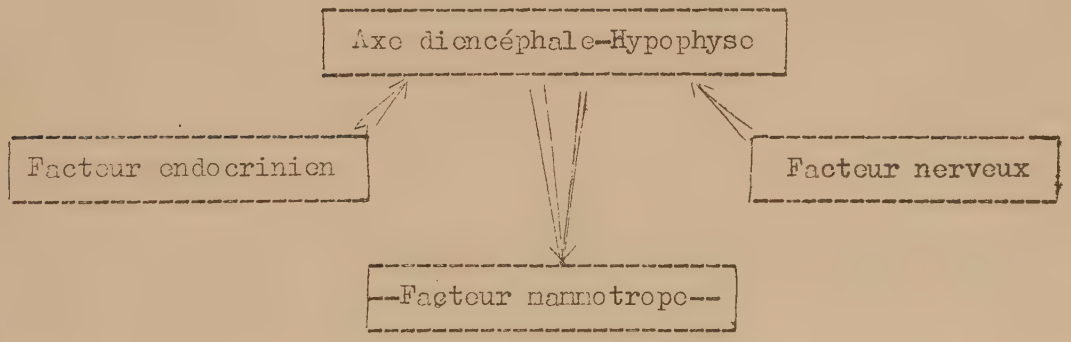
qui, toutes deux aboutissent à un déréglement de l'axe diencéphalo-hypophysaire.

La gynéconastie est donc fonction de deux facteurs neuro-endocriniens :

- l'un, conditionné par des rapports hormonaux et plus spécialement un déséquilibre de la sécrétion androgènes-oestrogènes.
- l'autre, déclenchant et possédant une puissance mammotrope suffisante pour induire la gynéconastie, pouvant être mis en jeu, soit par le premier facteur, soit par toute autre atteinte entrainant un dyspituitarisme.

En dernière analyse, la gynéconastie apparaît donc comme la résultante d'un dysfonctionnement diencéphalo-phypohysaire qui reconnaît deux sortes de causes :

- endocrinienne,
- nerveuses (soit par atteinte centrale directe
  (soit par atteinte périphérique et réflexe.



C'est dire que nous nous efforcerons d'étudier les gynéconasties suivant qu'elles apparaissent d'origine endocrinienne ou d'origine neuro-hypophysaire. Mais cette classification est trop tranchée dans certains cas, et il nous est obligé de reconnaître que si elle explique un certain nombre de gynéconasties, d'autres, en revanche, ne peuvent entrer dans ce cadre : les inter-actions entre le facteur hormonal et le facteur nerveux sont trop étroites pour pouvoir être nettement dissociées dans certains cas, et il n'est pas douteux que nombre de gynécomasties résultant de l'intrication de plusieurs facteurs.

E - FACTEUR LOCAL - FACTEUR INDIVIDUEL

De même, le dyspituitarisme, qu'il soit primitif ou secondaire, ne saurait à lui seul, rendre compte de la réalité des faits.

Il y a nécessairement autre chose. Comment, en effet, expliquer que telle modification pathologique ou tel apport hormonal, inopérant pour certains, déclanche chez d'autres une gynécomastie ?

" Ne fait pas une gynécomastie qui veut ".

Force nous est de reconnaître l'existence d'un facteur personnel de réceptivité, une sorte de prédisposition individuelle, qui relève de deux composantes :

1°)- L'une générale, qui participe à la définition de l'individu en tant que tel : l'état endocrinien d'un sujet lui est particulier. Dans ce domaine, nos connaissances ne résultent en effet, que de grossières moyennes sans que nous sachions exactement quelles variations, suffisantes pour entrainer une gynécomastie chez l'un, demeurent inefficaces chez d'autres.

2°)- L'autre locale et tissulaire, influençant la réceptivité de la glande mammaire aux stimulations hormonales et dont le substratum semble bien devoir être recherché dans une modification fonctionnelle, constitutionnelle ou organique, du système nerveux sympathique ainsi que nous le reverrons ultérieurement, et qui, d'ailleurs, implique une participation du système central diencéphalique.

En dernière analyse, les gynécomasties peuvent être expliquées par la synergie

- d'un facteur mammotrope, d'origine diencéphalo-hypophysaire, mis en jeu par des influences diverses et notamment neuro-endocriniennes.
- d'un facteur local et individuel.

Cependant, il demeure beaucoup de points obscurs et la cause de certaines gynécomasties nous échappe encore. Ainsi, sur 113 cas, AMALRIC et Collaborateurs en dénombrent 50 qu'ils ne peuvent étiqueter.

Aussi, notre ambition n'est-elle pas de passer en revue toutes les causes de gynécomasties, mais de réunir celles qui nous apparaissent les plus significatives, nous permettant de tenter un essai pathogénique.

CHAPITRE IV

LES FORMES CLINIQUES DES GYNECOMASTIES

GENERALITES.-

Cette anomalie, sans être une affection très fréquente, est loin d'être exceptionnelle. Elle a, de tous temps, intrigué les médecins.

Historique.

HIPPOCRATE en a fait état chez des malades mourant de "consomption";

ARISTOTE avait constaté le développement des seins chez les castrats

ASHEY-COOPER établit, en 1845, une relation entre l'apparition de gynécomastie et la petite taille des testicules des sujets atteints.

Pierre MARIE l'a signalée au cours du syndrôme qui porte son nom, mais sans y attacher d'autre intérêt.

C'est, en fait, depuis peu de temps que la gynécomastie a fait l'objet d'études plus précises, et plus particulièrement au cours des vingt dernières années.

Fréquence.

Il est assez difficile, nous l'avons vu à propos des gynécomasties dues à la chimiothérapie, de donner un aperçu de leur fréquence ainsi que de leurs caractéristiques.

Les statistiques varient selon le type de gynécomastie envisagée et selon les auteurs ; ainsi , pour MARANON, la gynécomastie de la puberté atteint 36 % des adolescents, jusqu'à 50 % pour d'autres.

Pour WEBSTER, sur 100000 conscrits américains de la "NAVY", il y a 13 gynécomasties.

Si, au cours d'un traitement oestrogénique prolongé, la gynécomastie est pratiquement constante, celles dues à d'autres médicaments sont, en revanche, infiniment plus rares (1,5 % par l'I.N.H pour MOLINA).

.../...

Caractéristiques.

Le caractère uni ou bi-latéral est également difficile à préciser, variant souvent avec la cause. Cependant, il semble que les gynécomasties bi-latérales soient plus fréquentes.

Quant à l'âge, si l'adolescence et l' "andropause" sont, semble-t-il les périodes de la vie les plus sujettes à cette affection, nous avons vu que rien n'est plus variable.

Etiologie.

Quant aux causes , elles sont des plus diverses. WHEELER, qui, à notre connaissance, a répertorié le plus de cas, 160, a classé ceux-ci par ordre de fréquence.

Viennent en tête :

= les gynécomasties "physiologiques",
nouveau-né, puberté, administration d'hormones ou de médicaments.

= les gynécomasties "pathologiques",
dominées par les atteintes testiculaires,
les affections thoraciques,

suivies de loin par toute une énumération de causes dont les affections hépatiques, cortico-surrénaliennes, hypophysaires ; les autres sont exceptionnelles et citées pour mémoire.

Il est intéressant de noter que cette classification par ordre de fréquence recouvre assez bien celle que nous adoptons, en gynécomasties endocriniennes et gynécomasties neuro-hypophysaires.

A - GYNECOMASTIES ENDOCRINIENNES

Ce sont les plus fréquentes et celles, dont la pathégénie se rapprochant le plus des données physiologiques expérimentales, qui peuvent être le plus facilement expliquées.

Avec WHEELER, nous distinguerons parmi elles, les gynécomasties physiologiques et les gynécomasties pathologiques.

1° - Les gynécomasties physiologiques

frappent essentiellement les nouveau-nés et les adolescents à la puberté.

a) - La crise mammaire du nouveau-né est un phénomène assez courant que l'on voit chez un tiers environ des enfants des deux sexes.

Cette crise mammaire provoque le plus souvent une gynéconastie isolée, mais, non exceptionnellement, parfois une sécrétion lactée, le classique "lait de sorcière" l'accompagne.

L'ensemble des auteurs s'accorde à reconnaître dans l'origine de cette intumescence mammaire, une imprégnation de l'enfant par les hormones maternelles, soit qu'elles traversent le placenta, soit qu'elles soient sécrétées par lui.

Nous trouvons ici le premier terme de la condition nécessaire pour "faire une gynéconastie" comme nous l'avons vu au chapitre contrôle hormonal.

Quant à l'intervention hypophysaire, elle n'est pas impossible.

SELYE, WEISS ont montré chez le chat et le cobaye, que les cellules hypophysaires du nouveau-né sont de type chronophobe, comme celles de la mère en période de lactation.

Elles ne redeviennent acidophiles qu'en dix jours environ et cette date coïncide avec la régression de la gynéconastie.

S'il en est de même chez le nouveau-né humain, nous avons le deuxième terme de la condition et le mécanisme de cette gynéconastie est bien celui évoqué par les déductions expérimentales.:

déséquilibre endocrinien, à type d'oestrogénie, avec stimulation hypophysaire.

b) - La puberté. Elle apparaît dans de nombreuses statistiques comme l'âge de prédilection de cette affection (PUECH, WEBSTER, HIRSCHBERG).

Pour certains, elle toucherait 90 % des adolescents ce qui semble un peu élevé. MARANON l'estime à 36 % . AMALRIC, sur 113 cas, trouve 12 gynéconasties pubertaires. La plupart des auteurs fixent le pourcentage à 50 %.

C'est surtout lorsque la crise pubertaire est rapide que des modifications mammaires peuvent apparaître chez le jeune homme, le plus souvent sous une allure clinique modérée, limitée à une légère intumescence ou quelques phénomènes locaux d'irritation, pendant un laps de temps très court : ce qui explique que bon nombre passe certainement inaperçues et il a y sans doute plus de gynéconasties pubertaires qu'on ne peut le penser.

La puberté représente par excellence le type même d'une crise endocrinienne, avec déséquilibre hormonal d'autant plus marqué qu'il apparaît brutalement.

Puisque la folliculine favorise la croissance de la glande mammaire, il est logique de rechercher une hyperoestrogénie chez ces adolescents. Dans cet esprit, HIRSCHBERG a systématiquement dosé les oestrogènes (phénolstéroïdes) et les androgènes (17 C.S) chez des enfants qu'il a suivi jusqu'à la période post-pubertaire. Cet auteur montre que la sécrétion d'oestrogènes commence vers 10 ans et, après une ascension rapide, atteint son maximum à 12 ans ; alors qu'en revanche, les androgènes dont la

Il existe donc , chez le jeune homme, entre 12 et 15 ans, une certaine période de "féminisation" relative.

NATHANSON trouve une élévation du rapport oestrogènes-androgènes.

DE GENNES et BRICAIRE rapportent l'observation d'une gynéconastie isolée, apparue chez un jeune garçon de 16 ans, avec élimination urinaire des phénolstéroïdes à 400 ; ce qui milite en faveur de la théorie hyper-oestrogénique.

Mais d'autres auteurs trouvent, à l'inverse, une hyper-androgénie à cette même période. Ils rapprochent ces cas de ceux où un traitement par la testostérone induit une gynéconastie et font intervenir une mutation des androgènes en oestrogènes, ce qui, d'ailleurs, a été prouvé comme nous le reverrons.

Mais tous ces résultats, basés sur les bilans hormonaux, ne sont que des moyennes statistiques, et, en fait ils sont beaucoup trop disparates pour être significatifs et ne permettent pas de prendre position dans un sens ou dans un autre.

LAURENS et Collaborateurs ont dressé les bilans hormonaux précis de 21 cas de gynéconasties apparemment isolés de l'adolescence sur 38.

Les Androgènes étaient	normaux	: 7 fois
	augmentés	: 6
	diminués	: 8
Les oestrogènes	normaux	: 12 fois
	augmentés	: 9
La F.S.H.	normale	: 7 fois
	augmentée	: 3
	diminuée	: 11
Le rapport O/A	normal	: 7 fois
	augmenté	: 9
	diminué	: 5

Ces résultats n'ont rien de bien concluant. Ils apportent autant d'arguments en faveur d'une théorie hypo-oestrogénique aussi bien qu'hyper-oestrogénique.

Les auteurs dressent alors les "morphotypes" des 38 gynéconastes et les classent en :

- normaux : 7 cas
- gynoïdes : 17 cas
- eunuchoïdes : sans tendance gynoïde : 11
  avec tendance gynoïde : 3

ce qui est nettement en faveur d'une tendance prédisposante individuelle.

Bien plus, DECOURT et JAYLÉ étudiant 45 cas de gynécomasties de la puberté et après avoir éliminé la possibilité d'une anomalie quelconque, ne trouvent absolument aucun trouble hormonal précis chez 34, tant par les dosages que par la biopsie testiculaire ; ils concluent au rôle prépondérant d'un facteur mammotrope hypophysaire en dehors de toute atteinte endocrinienne décelable.

Ces résultats paradoxaux brièvement rapportés témoignent de la difficulté du problème. Cependant, quelques remarques peuvent être formulées. Nous avons vu qu'une hypo-androgénie induit expérimentalement une gynécomastie au même titre qu'une hyper-oestrogénie.

Or, le dosage des 17 C.S. nous renseigne quantitativement et non qualitativement. N'oublions pas que les 2/3 des androgènes ainsi dosés proviennent du cortex surrénal et qu'ils possèdent une activité androgénique très faible.

Quant à la testostérone, quel est, à la puberté son potentiel hormonal ? KLOTZ a mis en évidence un hypolcydigisme pubertaire chez de nombreux sujets.

Il n'est pas impossible qu'au moment de ce grand bouleversement hormonal de l'adolescence, il y ait des "tâtonnements" dans la production endocrinienne, testiculaire notamment, et que les androgènes sécrétés n'aient pas encore acquis leur pleine puissance d'action sexuelle.

Surtout un déséquilibre endocrinien n'explique pas à lui seul le mécanisme pubertaire. Il n'est pas la cause mais le simple reflet de ce profond renoncement de tout l'organisme, tant physique que psychique. Or, l'hypophyse apparaît y jouer un rôle de premier plan puisqu'aussi bien il ne saurait y avoir de spermatogénèse ni de sécrétions endocrines testiculaires sans l'action hypophysaire.

Enfin, il faut également faire intervenir la notion de réceptivité individuelle comme les morpho-types de LAURENS le montrent :

Tous ces faits poussent à considérer l'axe diencéphalo-hypophysaire comme le responsable de la gynécomastie pubertaire dans le cadre d'un dysfonctionnement endocrinien dont certains aspects nous échappent encore.

La gynécomastie serait le témoin d'un dyspituitarisme transitoire d'autant plus intense que la crise pubertaire s'est faite brutalement et qui nous apparaît comme une fausse route momentanée d'un organisme sur le chemin de son équilibre endocrinien.

.../...

2°) - Les gynéconasties provoquées

A la suite de ces gynéconasties physiologiques spontanées, nous étudierons celles provoquées par des médicaments. Elles méritent néanmoins toujours le qualificatif de "physiologiques", car elles sont dues à une dysendocrinie artificielle et réalisent en clinique, les conditions expérimentales que nous avons mentionnées plus haut.

a) Oestrogènes. Au premier rang de ces substances, nous trouvons les oestrogènes.

L'apport exogène d'oestrogènes, dans un but thérapeutique, sous quelque forme que ce soit, est susceptible d'entrainer une reviviscence de la glande mammaire vestigiale de l'homme.

Les cas en sont nombreux dans la littérature : application de pommades aux oestrogènes, manipulation de solutions alcooliques concenconcentrées de folliculine (DESAILLE et Coll.) ; mais c'est surtout le traitement du cancer de la prostate qui revendique la grande majorité de ces gynéconasties.

L'apparition de celle-ci est pratiquement constante au cours du traitement avec le stilboestrol, et certains ont même proposé son apparition comme test thérapeutique.

Avec l'emploi d'oestrogènes aussi peu féminisants que possible, 80 % des malades traités sont encore atteints. On ne peut guère établir le parallélisme entre les doses employées et l'importance de la gynéconastie. Là aussi apparaît un facteur individuel de réceptivité.

Mais, fait remarquable, si l'apparition d'une hypertrophie mammaire est pratiquement constante avec l'emploi de doses usuelles, de très fortes doses, en revanche, non seulement n'entraine pas de gynéconastie mais font même régresser une gynéconastie pré-existante et induite par un traitement hormonal à dose habituelle.

Ces faits trouvent une explication satisfaisante dans la théorie de la stimulation hypophysaire :

- de faibles doses entrainent une sécrétion du facteur mammotrope.
- de fortes doses bloquent l'hypophyse, réalisant une sorte "d'hypophysectomie" fonctionnelle et élective.

Nous nous trouvons placés dans les conditions mêmes des expériences qui ont amené à supposer l'existence d'un facteur mammotrope : l'injection d'oestrogènes entraine une gynéconastie chez l'animal intact, alors qu'elle demeure sans résultat chez l'animal préalablement hypophysectonisé.

Il s'agit donc ici d'une gynéconastie par hyperpituitarisme secondaire à un excès d'oestrogène comme chez le nouveau-né et certains adolescents.

.../...

b) Androgènes. Si l'administration d'oestrogènes semble logique dans l'apparition de la gynéconastie, beaucoup plus paradoxale apparaît l'action des androgènes et de la testostérone en particulier.

Or, leur rôle est indiscutable :

SELYE par injection d'androgènes à des souris mâles obtient une intumescence mammaire qui n'apparaît pas chez l'animal préalablement hypophysectonisé.

BYRON, KATSEN voient se développer une gynéconastie chez des sujets traités par la testostérone à doses prolongées.

HOFFMAN, BESNARD, KAUFHOLD obtiennent, par ce même traitement l'aggravation paradoxale d'une gynéconastie préexistante.

De par l'expérience de SELYE, il ne fait aucun doute que cette action "mammogène" s'effectue par l'intermédiaire de l'hypophyse, et que, contrairement à ce que pensait KLINEFELTER, les androgènes ne possèdent pas une action directe sur la croissance mammaire.

Le mécanisme du déclanchement hypophysaire est diversement interprété :

Les uns, dont PLOUCHU et BUSSY, pensent à l'excitation directe de la glande pituitaire par les androgènes. Pour HUGUENIN, cet apport d'androgènes augmente la stimulation hypophysaire. Le testicule, sollicité, répond en augmentant sa sécrétion d'oestrogènes pour rétablir l'équilibre.

Beaucoup plus vraisemblable apparaît la conception d'une transformation dans l'organisme des androgènes en oestrogènes. L'étroite parenté chimique entre ces deux sortes d'hormones rend compte d'une telle possibilité :

dérivant toutes deux du cholestérol, elles ont une biogénèse identique jusqu'au stade d'androstène-dione qui, dans les cellules de Leydig, devient la testostérone, dans les cellules de la thèque interne , est transformée en oestrone.

De plus, l'étiocholanolone, isomère de l'androstérone, est un constituant important des 17 C.S. urinaires dans les deux sexes.

Il était légitime de supposer une transformation possible des androgènes en oestrogènes. Expérimentalement, le fait a été prouvé formellement par MYERS, NATHANSON, WEST. Récemment, HENRY a montré que l'injection d'androgènes entrainait une augmentation de l'excrétion urinaire des oestrogènes. Ce qui prouve la formation de ceux-ci aux dépens des androgènes, et ceci sans qu'il y ait, semble-t-il, d'intervention du foie ou des testicules, mais plutôt par un processus tissulaire généralisé.

Il semblerait donc qu'un excès d'androgènes puisse faire dévier le métabolisme de ces hormones vers celui des oestrogènes.

La gynéconastie ainsi obtenue serait donc la même que celle due à une hyperoestrogénie authentique.

c) D.O.C.A. Le même processus de conversion métabolique a été incriminé dans l'origine de quelques gynécomasties, bien rares il est vrai, induites par un traitement de D.O.C.A.

Quelques cas ont été rapportés par MICHON, MAMOU, GRIMBERG.

Pour PLOUCHU et BUSSY, 4 mg de D.O.C.A ont le même effet sur les canalicules mammaires que 0,66 mg d'oestradiol et l'injection de D.O.C.A chez le cobaye mâle peut entrainer une action lactogène.

Diverses hypothèses ont été émises :

. Stimulation de l'antéhypophyse
. Mutation dans l'organisme de la D.O.C.A.

La conversion de ce stéroïde en un autre, est très vraisemblable étant donnée la similitude des formules chimiques des corticoïdes et des oestrogènes. Il y aurait, dans ces cas, de même que pour les androgènes, une déviation du chimisme interne de ces hormones.

Mais en regard du nombre de malades traités par les corticoïdes, le très minime pourcentage de gynécomasties ainsi déterminées, doit rendre très prudent dans l'interprétation des faits.

La rareté de cet accident nous oblige à invoquer, ici plus que partout, une notion de terrain prédisposant.

Pour clore ce chapitre des gynécomasties dues aux thérapeutiques hormonales, citons encore celles provoquées par l'emploi des stimulines, hypophysaires.

d) Stimulines hypophysaires. La L.H. notamment, dont le mécanisme d'action s'effectuerait par l'intermédiaire des cellules de Leydig (TAGNON). La L.H. stimulerait la production d'oestrogènes de ces cellules.

MADDOCH et NELSON soutiennent cette hypothèse d'un intermédiaire testiculaire leydigien, et présentent un argument en sa faveur : l'administratio de L.H. à des eunuques n'entraine pas de gynécomastie.

Pour DECIO, il y aurait également une stimulation cortico-surrénale.

Au total, l'hormone lutéinisante hypertrophierait la glande mammaire chez l'homme par stimulation de la sécrétion oestrogénique du testicule et peut être du cortex surrénalien. Mais elle n'a sûrement pas d'action directe; la gynécomastie serait alors le résultat d'une hyperoestrogénie due à la présence de L.H. en excès.

On a reproduit ainsi artificiellement ce qui existe spontanément au cours des tératones et chorio-carcinômes sécrétant des prolans.

. La S.T.H a été également suspectée. MOLINA rapporte le cas de 2 malades chez qui la responsabilité de cette hormone a pu être envisagée. Mais ces malades étaient tuberculeux dénutris et de plus, traités par l'I.N.H ce qui fait 3 bonnes raisons pour développer une gynécomastie ainsi que nous le verrons.

Il n'en reste pas moins qu'on n'a jamais pu être assuré que la S.T.H utilisée soit isolée à l'état parfaitement pûr. Il se peut que les extraits employés ne soient pas obtenus à l'exclusion de tout autre facteur hypophysaire.

Les médications non hormonales revendiquent également un certain nombre de gynéconasties. Leur liste est beaucoup trop longue : nous nous bornerons à citer celles qui ont vraiment fait leur preuve dans le déterminisme de cette affection.

e) Vitamine D_2. LEVRAT et BRETTE rapportent 3 cas de gynéconastie à la suite de traitement par la vitamine D_2 à doses massives.

La responsabilité du médicament ne fait aucun doute car la cessation de la thérapeutique a entrainé la disparition de cette anomalie.

Mais la seule action de la vitamine D_2 ne suffit pas à expliquer la gynéconastie dans les 3 cas présentés : il s'agissait en effet, de sujets à l'état physique précaire : 1 déporté, 2 tuberculeux, l'un porteur d'une pleurésie séro-fibrineuse gauche avec gynéconastie unilatérale du même côté, l'autre, tuberculeux avéré avec ploysérite.

On ne peut s'empêcher de considérer la gynéconastie, dans ces cas, comme la résultante de deux actions :

- l'une propre à la vitamine D2
- l'autre due à la dénutrition et aux lésions tuberculeuses pulmonaires qui, toutes deux, sont en elles-mêmes, susceptibles de déterminer une gynéconastie.

Il paraît vraisemblable que la déficience du terrain ait sensibilisé l'organisme à l'action de la vitamine. Celle-ci pourrait agir par stimulation hypophysaire comme le pensent LEVRAT et BRETTE.

FERRARI, après avoir constaté une gynéconastie unilatérale à la suite d'un traitement de vitamine D2, à la dose de 6 millions d'Unités, pratique une série d'investigations expérimentales chez l'animal. Les examens ont montré que les injections de Vitamines D2 entrainaient une augmentation de l'excrétion urinaire des oestrogènes, sans aucune modification des 17 C.S.

L'auteur conclue à la transformation dans l'organisme de la Vitamine D2 en oestrogènes.

Nous retrouvons les hypothèses avancées à propos de la D.O.C.A. et de la testostérone, la parenté chimique de tous ces corps permet de soutenir une telle supposition.

f) Digitaline. De nombreux cas de gynéconasties apparus chez des insuffisants cardiaques ont été attribués à la digitaline.

Mais dans ce cas, il semble bien que la responsabilité en incombe bien plus au foie cardiaque qu'au médicament lui-même. En effet,

les glucosides de la digitaline, qui ont une formule très proche des stéroïdes hormonaux, sont transformés et dégradés par le foie pour être éliminés dans les urines. Or, certains métabolites intermédiaires possèdent des propriété oestrogéniques.

Le foie cardiaque est impuissant à inactiver ces métabolites par perte de sa fonction anti-oestrogénique. Ce fait est actuellement bien connu dans les cas de gynécomasties dues à la dénutrition, la carence en complexe B et les affections hépatiques.

L'atteinte hépatique de l'insuffisance cardiaque rend bien compte d'un tel processus dont le résultat est, en fin de compte, un déséquilibre hormonal dans le sens d'une hyperoestrogénie, d'autant que la fonction androgénique est déficiente chez ces sujets en règle âgés.

Nous sommes ici aux frontières des gynécomasties pathologiques ; cependant, nous pouvons déjà conclure au rôle prédominant joué par les oestrogènes dans ces gynécomasties qu'elles soient spontanées ou provoquées. EN effet, nous avons toujours retrouvé un déséquilibre endocrinien à type d'hyperoestrogénie, laquelle va entrainer un hyperpituitarisme déterminant dans l'apparition de l'hypertrophie mammaire.

Ce même mécanisme, nous allons le retrouver au cours des gynécomasties pathologiques, d'origine endocrinienne.

3°) Les gynécomasties pathologiques par hyperoestrogénie

D'assez nombreuses affections peuvent entrainer une gynécomastie par hyperoestrogénie. Il s'agit essentiellement de tumeurs sécrétantes , qu'elles soient testiculaires, thoraciques ou surrénaliennes. Leur mécanisme est identique à celui des gynécomasties physiologiques : le déséquilibre endocrinien par excès d'oestrogène entrainant la sécrétion du facteur mammotrope.

TUMEURS TESTICULAIRES.

Parmi celles-ci, les lésions prolifératives testiculaires sont les plus fréquentes. Elles peuvent être bénignes, telles les

a) Tumeurs dites interstitielles qui intéressent essentiellement les cellules de Leydig.

Elles sont caractérisées sur le plan biologique par l'augmentation constante, souvent considérable, de l'élimination urinaire des oestrogènes.

Cette sécrétion anormale d'oestrogènes est retrouvée par les dosages hormonaux effectués, non seulement dans les urines, mais même dans les tissus (DECOURT, BUDD, GUINET, GILBERT-DREYFUS, POWELL, HERMANN).

GILBERT-DREYFUS note que l'ablation de la tumeur provoque, avec la disparition de la gynécomastie, la chute des oestrogènes urinaires et l'augmentation du rapport androgène-oestrogène.

Il semble bien que la tumeur soit responsable d'une production excessive d'oestrogènes dont la sécrétion par les cellules de Leydig est tenue pour sûre depuis plusieurs années déjà.

On a également incriminé quelques exceptionnelles

b) Tumeurs des cellules de SERTOLI en invoquant le même mécanisme, OSTERGAARD et LEWIS ayant montré que ces cellules, tout comme les cellules de Leydig, avaient la possibilité de sécréter des oestrogènes.

c) Tumeurs malignes. La même explication prévaut pour les tumeurs malignes du testicule, tumeurs sécrétantes, chorio-épithéliomes et tératomes féminisants. La gynécomastie doit, on le sait, toujours faire rechercher un cancer testiculaire chez le sujet jeune.

Ces Tumeurs Sécrétantes s'accompagnent d'une réaction de ZONDECK positive dans un pourcentage élevé de cas, avec une prolanurie A ou B très élevée, jusqu'à 50.000 unités.

Ces tumeurs sécrétant la L.H., celle-ci, à son tour, entraine une augmentation d'oestrogènes. Là aussi, la gynécomastie étant due, en dernier ressort, à l'hyperactivité hypophysaire sous l'action de l'excès des oestrogènes.

COUVELAIRE rapporte le cas de vérifications nécropsiques faites chez des hommes morts de cancer testiculaire et porteurs de gynécomasties chez qui on a découvert une hypophyse qui présentait histologiquement l'aspect typique d'une glande pituitaire de gestation.

Ainsi, l'atteinte testiculaire entraine-t-elle une gynécomastie par hyperoestrogénie, mais toujours et obligatoirement, le processus déterminant doit, en dernière analyse, passer par l'axe diencéphalo-hypophysaire.

TUMEURS THORACIQUES.

Tout à fait comparables sont les tumeurs sécrétantes intra-thoraciques, que BROUET appelle "chorio-épithéliomes" et qui ont été décrites sous divers noms dans la littérature mondiale : kystes dermoïdes, tératomes, dysembryomes.

Ces tumeurs, essentiellement malignes, entrainent une atrophie testiculaire et une gynécomastie. Celle-ci est d'autant plus fréquente que la tumeur contient du tissu chorio-carcinomateux (CHRETIEN).

Les chorio-épithéliomes sécrétent des quantités très élevées de gonadotrophines dont témoigne la pronalurie considérable. Sous l'influence de ce bouleversement hormonal se produisent : une hyperoestrogénie, une atrophie plus ou moins complète de la lignée séminale, tandis que, là aussi, l'hypophyse présente une transformation gravidique avec hyperplasie du lobe antérieur.

.../...

TUMEURS SURRENALIENNES

Un dysfonctionnement surrénalien peut entrainer une gynéconastie.

Si elle est rare au cours de l'insuffisance surrénalienne (1 cas, de LEVRAT et ROCHE), elle est en revanche, moins exceptionnelle dans les hypercorticismes et notamment au cours des cortico-surrénalômes.

WALLACH en rapporte 34 cas, DECOURT-JAYLE 39. De nombreux auteurs ont signalé la présence de gynéconastie au cours de tumeurs malignes de la surrénale : GUINET, FONTAINE, LEMAIRE.

Parfois des signes d'hypogonadisme y sont associés : pilosité réduite ou de topographie féminine, atrophie testiculaire.

Il y a constamment une hyperproduction d'oestrogènes, il s'agit d'authentiques tumeurs féminisantes.

JAYLE et DECOURT ont étudié l'excrétion des stéroïdes urinaires au cours de ces cortico-surrénalômes. Ils y trouvent 2 catégories de stéroïdes :

- des oestrogènes,
- des cortico-stéroïdes.

Les oestrogènes sont presque exclusivement représentés par l'oestriol. Il y a, d'autre part, une inhibition totale de la production d'androgènes gonadiques, et ceux présents sont des dérivés de l'étiocholanolone ayant une activité très faible et qui peuvent être considérés comme des métabolites des corticostéroïdes.

Il est à remarquer que dans les quelques cas de cortico-surrénalômes sans gynéconastie, il y a, à côté de l'hyperproduction d'oestrogènes, une augmentation parallèle de la sécrétion d'androgènes, ce qui montre bien l'importance, dans le déterminisme de la gynéconastie, du rapport androgène-oestrogène, importance sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

BASTENIA, TAGNON, et FRANCHISON rapportent un cas d'eunnuchoïdisme surrénalien avec augmentation de la sécrétion cortico-surrénalienne à pouvoir androgénique faible chez un sujet eunnuchoïde avec gynécomastie et atrophie testiculaire. La biopsie mit en évidence une atrophie des cellules de Leydig avec conservation des Tubes Séminifères. Paradoxalement, existait une augmentation des 17 C.S., mais pratiquement uniquement constitués de déhydro-epiandrostérone : or, d'une part, l'excès de cette hormone "pro-androgène" entraine une inhibition de la sécrétion gonadotrophique hypophysaire d'où l'atrophie testiculaire, d'autre part, nous l'avons vu la D.H.A peut entrainer une gynéconastie par conversion en oestrogènes.

Au total, ces tumeurs surrénaliennes provoquent une gynéconastie par hyperoestrogénie.

.../...

Jusqu'ici, nous avons étudié les gynécomasties par excès d'oestrogènes dûes, soit à un apport exogène, soit à une hypersécrétion Mais la non-destruction des oestrogènes dans l'organisme peut également entrainer une gynécomastie.

AFFECTIONS HEPATIQUES.

Le foie jouant comme on le sait, un rôle de premier plan dans le catabolisme des oestrogènes, est, on le conçoit facilement susceptible de déterminer l'apparition d'une gynécomastie lorsque sa fonction anti-oestrogénique est atteinte par une lésion de quelque nature que ce soit : toute atteinte hépatique, tumorale, infectieuse, virale, parasitaire, est capable de retentir sur le développement de la glande mammaire.

MICHON cite le cas d'un homme de 73 ans, qui, après un ictère viral présenta une gynécomastie bilatérale.

Si de nombreuses affections du parenchyme hépatique peuvent être à l'origine d'hyperplasie mammaire, deux grandes étiologies en fait, reconnaissent la plupart des gynécomasties "hépatiques" : le cancer et la cirrhose.

a) Le cancer. La gynécomastie au cours du cancer hépatique primitif, ou d'un cancer généralisé avec atteinte secondaire du foie, sans être fréquente, a été suffisamment signalée pour qu'il ne s'agisse pas d'une coïncidence.

La cachexie cancéreuse rend bien compte du phénomène : atrophie de la lignée séminale, chute des 17 C.S., dénutrition, carences multiples, et incapacité du parenchyme à détruire les oestrogènes, sont autant de facteurs propices au développement de la gynécomastie.

b) Les cirrhoses. Il en est de même pour l'hypertrophie mammaire au cours des cirrhoses éthyliques.
Cependant 2 cas différents peuvent se voir : gynécomastie au cours d'une cirrhose cachectique, gynécomastie apparue chez des cirrhotiques rééquilibrés.

1) La gynécomastie au cours des cirrhoses graves, à leur phase de décompensation, s'intègre dans un tableau de démasculinisation : atrophie testiculaire, dépilation ou aspect féminin de la pilosité pubienne, syndrome généralisé de carences vitaminiques et nutritionnelles. Le marasme physiologique de ces malades comporte divers facteurs intriqués dont chacun peut rendre compte de l'apparition de la gynécomastie mais dont le plus important est l'atteinte hépatique déterminant la dysendocrinie sexuelle.

L'altération du parenchyme, qu'elle soit due à l'action directe de l'alcool sur la cellule ou à la carence vitaminique et à la dénutrition de ces sujets, et vraisemblablement à l'action conjuguée des deux, est la primum movens de la gynécomastie.

En effet, le foie a, parmi ses nombreuses attributions, un rôle dans le métabolisme des oestrogènes.

/

Les phénolstéroïdes sont excrétés dans la bile, réabsorbés dans l'intestin, d'où ils reviennent vers le foie ; au cours de ce cycle entéro-hépatique, ils sont en grande partie inactivés par un système d'oxydation dans la proportion de 80 à 90 % suivant le schéma suivant :

17 β oestradiol ---------- oestrone
oestrone ---------- 16 cato-oestrone
16 cato-oestrone ---------- 16 cato-oestradiol
16 cato-oestradiol ---------- oestriol

Il faut en outre, mentionner les très importants processus de détoxication hépatique , sulfo et glycuro-conjugaison, qui précèdent l'élimination rénale.

Toute lésion du foie, l'avitaminose B, le jeûne diminuent considérablement les transformations oxydatives des oestrogènes.

Il y a donc un excès de ceux-ci par non-destruction, qui pourrait déjà, à lui seul, expliquer la gynéconastie.

Or, de plus, il est bien connu que les oestrogènes en excès ont un effet direct sur le testicule en inhibant la biogénèse des androgènes, par une action atrophiante directe sur les tubes séminifères, et touchent peu les cellules de Leydig . Celles-ci sont sous la dépendance de la D.H. dont une hyperoestrogénie peut bloquer la sécrétion entrainant secondairement une atrophie du tissu interstitiel.

Et nous avons le tableau de "féminisation" des cirrhotiques graves, confirmé par les examens biologiques et histologiques :

- hypoprotidémie,
- hypoandrogénie 17 C.S. abaissés
- Hyperoestrogénie
- atrophie testiculaire avec hyalinisation des tubes séminifères et atrophie des cellules de Leydig, alors que les cellules de SERTOLI sont intactes, telles que NINANE les a retrouvées chez ces malades.

La cirrhose décompensée entraine une hyperoestrogénie retrouvée constamment par certains auteurs (PINCUS, TALBOT, GLASS; GILDER, HOUGLAND, MULLER).

Employant d'autres méthodes de mesures (méthodes de Brown et de JAYLE), GREGORI, CAMERON ne trouvent pas d'augmentation absolue des oestrogènes.

Mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnâître, en général, une diminution des 17 C.S. ce qui revient, nous le verrons, à une augmentation relative des oestrogènes.

Dans tous les cas, il y a déséquilibre du rapport oestrogène-androgènes

.../...

2) Bien différentes nous apparaissent les gynéconasties rapportées par KARK et Coll. chez des cirrhotiques traités par régime riche en protides et en calories.

Cette "gynéconastie de renutrition" s'accompagne d'une renasculinisation avec légère intumescence testiculaire, réapparition de la pilosité du type mâle, retour à la normale de la libido, tandis que les stigmates cliniques et biologiques de la cirrhose s'atténuent : reprise de la diurèse diminution de l'hépatomégalie, amélioration des tests fonctionnels hépatiques. Ces exemples sont tout à fait comparables à ceux rapportés par de nombreux auteurs américains chez leurs prisonniers de guerre réalimentés trop brutalement après une sévère dénutrition.

KARK pense qu'il s'agit d'une hormone mammogène sécrétée par le testicule lorsque celui-ci ou l'hypophyse reçoit en suffisance les éléments nutritifs nécessaires : il pense que ce rôle est joué par la testostérone en l'absence d' "Inhibine". Or, nous le verrons, cette hypothèse soutenue par KLINEFELTER à propos du syndrome qui porte son nom, ne repose sur aucune certitude.

Il nous semble qu'on ne puisse pas faire de différence entre ces deux types de gynéconasties. Elles ont toutes deux le même principe : atteinte hépatique et absence de catabolisme des oestrogènes.

La seule nuance est que, dans les cirrhoses de "renutrition" on voit paradoxalement, coexister gynéconastie et syndrome de renasculinisation. Ce n'est pas incompatible : sous l'influence de la réalimentation, dont témoigne la balance protidique positive de ces malades, le testicule et sans doute, la cortico-surrénale, sécrète à nouveau normalement androgènes et oestrogènes, inondant l'organisme de ses hormones.

Or, le foie, bien que présentant un certain degré d'amélioration n'a pas retrouvé l'intégrité absolue lui permettant de détruire l'excès d'oestrogènes qui résulte de la reprise de l'élaboration hormonale.

L'hypophyse étant alors sollicitée par cette hyperoestrogénie sécrète son facteur mammotrope.

4°) Gynéconasties pathologiques par hypo-androgénie.

Ce processus, d'une hyperactivité hypophysaire secondaire à une hyperoestrogénie est, nous venons de le voir, le mécanisme déterminant de très nombreuses gynéconasties de causes apparemment très diverses. " C'est le plus sûr moyen pour faire une gynéconastie ".

Il corrobore tout à fait les données physiologiques expérimentales étudiées au début.

.../...

Mais les gynéconasties endocriniennes ne reconnaissant pas toutes une hyperoestrogénie comme facteur déclanchant. Les expériences de JOST ont montré que les androgènes jouaient un rôle encore plus important.

Les gynéconasties par insuffisance testiculaire sont, en effet, très fréquentes. WEBSTER les place au premier rang des gynéconasties pathologiques.

GYNECOMASTIES PAR HYPOGONADISME.

Les hypogonadismes primitifs sont dus à de nombreuses causes.

a) La castration ; accidentelle en thérapeutique en représente le plus simple exemple et la gynéconastie des castrats est chose bien connue depuis la plus haute antiquité.

L'étiologie traumatique d'hypogonadisme entrainant une hypertrophie mammaire a été observée dans de multiples circonstances et de nombreux rapports en témoignent. Nul n'est besoin d'insister sur ces faits qui vont de la blessure par balle à la torsion du cordon.

b) L'atrophie testiculaire reconnaît cependant d'autres origines : en dehors de tout traumatisme, signalons la cryptorchidie, les atteintes virales ou infectieuses qui réalisent une castration pathologique : l'orchite ourlienne bilatérale a été tenue pour responsable de certaines gynéconasties. La lèpre, qui touche le testicule avec prédilection chez la moitié environ des sujets atteints, peut déterminer des lésions allant jusqu'à la fonte totale des glandes.

Une infection locale, d'origine prostatique peut aboutir également à la suppression fonctionnelle des testicules.

Enfin, il n'est pas jusqu'à la simple évolution sénile qui ne puisse entrainer, chez le vieillard, une hypertrophie mammaire, en dehors de toute autre cause.

c) Au total, ces diverses insuffisances testiculaires primitives se présentent sous un même aspect, à peu près univoque , d'eunuchoïdisme plus ou moins marqué.

Les dosages biologiques pratiqués ont tous montré une diminution importante du taux des 17 C.S., une augmentation des gonadostimulines et des oestrogènes à la limite supérieure de la normale, mais pas en excès. De nombreux auteurs (RAMBERT, KAUPHOLD, SENDRAIL) ont constaté que la diminution des 17 C.S. coïncidait avec une gynéconastie.

Nous avons vu que le déterminisme de la gynéconastie , hormi une atteinte directe ou nerveuse réflexe de l'hypophyse, implique une hyperoestrogénie susceptible d'entrainer la sécrétion de l'hormone mammotrope.

Dans ces cas, cas d'hypogonadisme primitif, les oestrogènes, s'ils sont parfois légèrement augmentés, ne le sont pas suffisamment pour réaliser une véritable hyper-oestrogénie.

Comment, dans ces conditions, expliquer l'apparition de l'hypertrophie mammaire ?

Faire d'une hyper-oestrogénie absolue le seul moyen d'induire une gynéconastie serait nier le principe même de l'homéostasie. Le développement harmonieux d'un organisme et son maintien dans un équilibre physiologique normal ne sont que la résultante de diverses inflences contraires qui s'affrontent et s'inhibent réciproquement. L'antagonisme entre oestrogènes et androgènes est régi par une juste conbinaison de ces deux forces qui réalisent l'équilibre endocrinien. Cette juste conbinaison est représentée par le rapport androgènes-oestrogènes. Ainsi la variation de l'un des termes, dans un sens ou dans un autre, entraine un bouleversement de la balance endocrinienne.

Nous voyons dans le cas qui nous occupe que point n'est besoin d'une augmentation des oestrogènes pour expliquer la gynéconastie. IL s'agit, en fait, d'une hyperoestrogénie relative, et, dans les insuffisances testiculaires primitives, la gynéconastie n'est pas tant due à une augmentation des oestrogènes qu'à une diminution des androgènes.

Ce rapport oestrogènes-androgènes joue un grand rôle dans l'aquilibre hormonal de l'individu. Nos techniques sont encore trop hasardeuses pour le déterminer avec précision, d'autant que les limites physiologiques du taux de ces hormones sont extrènement variables d'un sujet à l'autre. Mais dans des cas aussi évidents que ceux de l'insuffisance testiculaire avec des taux d'androgènes excessivement bas, nul doute que l'augmentation ainsi produite du rapport oestrogène-androgène soit la cause de la gynéconastie.

Le développement d'une gynéconastie implique, a priori, la production d'une quantité excessive d'oestrogènes, ou, à tout le moins, une augmentation de ce rapport par baisse des androgènes.

Cette hyperoestrogénie relative étant suffisante pour commander la sécrétion hypophysaire de l'hormone mammogène.

Nous avons la preuve de cette hyperactivité hypophysaire par l'augmentation , en règle générale, de la F.S.H. dans ces hypogonadismes primitifs, et une preuve indirecte et toute aussi formelle : les hypogonadismes secondaires sont hypogonadotrophiques et ne s'accompagnent pas de gynéconastie.

Une diminution des androgènes peut donc déterminer une gynéconastie. Ceci, pour IMPALLONI, serait la cause d'une gynéconastie sur trois., et pour KAUFHOLD de deux sur trois.

Nous retrouvons la notion fondamentale prouvée par les expériences de JOST. C'est l'absence ou la présence du testicule qui détermine le sexe.

.../...

Ainsi l'atteinte testiculaire peut-elle entrainer une gynéconastie , soit par hypoandrogénie, soit par hyperoestrogénie (tumeurs), mais toujours et obligatoirement le processus déterminant doit passer par l'axe diencéphalo-hypophysaire.

SYNDROME DE KLINEFELTER.

Beaucoup plus sujet à controverses a été, le syndrome de KLINEFELTER dont l'interprétation a fait l'objet d'hypothèses contradictoires et de discussions passionnées.

Décrit en 1942, par KLINEFELTER, REIFEINSTEIN et ALBRIGHT, il est caractérisé par l'association d'une gynéconastie et d'une atrophie testiculaire. L'aspect morphologique est masculin, les caractères sexuels secondaires sont généralement bien développés mais il existe constamment une micro-orchidie. L'azoospermie est la règle. La biopsie testiculaire montre chez tous ces sujets :

- une dégénérescence sclhoro-hyaline des tubes séminifères
- une atrophie des cellules germinales et sertoliennes
- alors que les cellules de Leydig sont en général présentes sous forme d'ilôts épars, voire même hyperplasiées.

Deux grandes théories se sont affrontées avec chacune autant de vraisemblance, d'autant que les résultats biologiques n'étaient pas constants.

KLINEFELTER trouvant des androgènes et des oestrogènes normaux supposait l'existence d'une hormone X, qu'il appelle "Inhibine" , et qui, normalement sécrétée par les cellules de SERTOLI, diminuerait la sensibilité de la glande mammaire à la testostérone et freinerait la sécrétion de F.S?H? En effet, à cette époque, l'action mammotrope directe de la testostérone était tenue pour assurée puisqu'on ignorait la possibilité de mutation de ce stéroïde en oestrogènes. KLINEFELTER expliquait ainsi, par la destruction sertolienne avec carence en Inhibine, la gynéconastie et le taux élevé de F.S.H. en dépit d'androgènes et d'oestrogènes normaux.

SALTER étudiant les gynéconasties par dénutrition reprenait la théorie de l'inhibine dont la production serait moins rapide que celle des androgènes lors de la reprise d'une alimentation normale.

DEL CASTILLO apportait un argument de poids à cette hypothèse en décrivant un syndrome comparable à celui de KLINEFELTER mais avec des cellules de SERTOLI intactes et sans gynéconastie, atrophie testiculaire, azoospermie et F.S.H. normale.

A l'opposé de cette théorie Sertolienne, d'autres auteurs , dont KLOTZ, soutenaient la théorie leydigienne : en effet, plus ces cellules sont rares et d'apparence non sécrétante et plus l'aspect du sujet est eunuchoïde. Or, si parfois, les 17 C.S. sont normaux dans le syndrome de KLINEFELTER , ils sont aussi souvent diminués.

Des épreuves de stimulation du testicule par la gonadotrophine choriale humaine (H.C.G.) trouvée dans les urines de femmes enceintes, entre le 35ème et le 55ème jour de la gestation, ont montré que les cellules de Leydig sont, dans le syndrome de KLINEFELTER, hypofonctionnelles et histochiniquement anormales.

Il était difficile de prendre parti. Cependant, l'existence de l'Inhibine n'a jamais été prouvée. Les résultats biologiques étaient trop variables. On admet cependant, en règle générale, que les 17 C.S. sont normaux ou diminués.

Il a fallu attendre 1959 pour que JACOBS et STRANG jettent une lumière nouvelle sur ce syndrôme en montrant la véritable anomalie déterminante :

Une aberration chromosomique avec répartition féminine des masses chromatiniennes nucléaires qui fait conclure que ces sujets sont génétiquement des filles. La pratique du sexe chromosomique a permis de montrer que le sexe génétique comporte un chromosome supplémentaire X, la formule étant XXY.

Cet ensemble morbide ne se trouve cependant que dans 4 sur 5 des KLINEFELTER. Un sujet sur 5 possède une chromatine négative, c'est à dire masculine, avec une garniture chromosomique normale XY.

Ce qui fait établir une distinction entre le syndrome de KLINEFELTER vrai avec chromatine féminine et équipement chromosomique XXY il s'agit d'une anomalie génétique. L'autre, au syndrome de KLINEFELTER faux, comporte une chromatine masculine et un équipement normal XY masculin. On pense actuellement qu'il résulte de lésions testiculaires acquises pendant la vie "in utero".

Il n'y a aucun doute que l'existence de caryotype anormal n'entraine une prédisposition féminisante et que la glande mammaire soit beaucoup plus sensible à une action hormonale oestrogénique que chez un sujet normal. L'anomalie génétique joue un rôle facilitateur, une action "permissive".

Encore faut-il qu'il existe un déséquilibre hormonal. GIORGI et SOMERVILLE, dans une étude récente portant sur 19 cas, retrouvent constamment :

- un taux de F.S.H. élevé
- des 17 C.S. abaissés
- prégnandiol diminué mais oestradiol et oestriol normaux.

Ils concluent à la possibilité de l'action facilitatrice de l'oestriol, non freinée par les androgènes.

.../...

Mais d'autres facteurs interviennent assurément, en particulier dans le syndrome de Klinefelter faux, où une atteinte diencéphalique a pu être incriminée dans l'apparition de ce syndrome chez des sujets génétiquement mâles X Y (KLOTZ-BRICAIRE)

SENDRAIL rapporte le cas d'un Klinefelter apparu à la suite d'un traumatisme cranien et le rapproche de ceux décrits par KLOTZ et BRICAIRE par lésion diencéphalique. Cet auteur conclue à l'atteinte constitutionnelle d'un centre trophique diencéphalique et "c'est la perturbation nerveuse centrale qui commanderait tous les éléments de l'atrophie génitale".

Tous ces éléments sont intriqués pour conditionner la gynéconastie du syndrome de Klinefelter :

- hyperactivité hypophysaire secondaire au déficit de la sécrétion sertolienne
- déséquilibre oestrogène-androgène par abaissement des 17 c.s.
- sensibilité accrue de la glande mammaire par existence d'un caractère féminisant dû à l'aberration chromosomique du Klinefelter vrai.
- soit atteinte diencéphalique du Klinefelter faux, ce qui ne laisse pas de supposer qu'il existe des interactions neuro-germinales très importantes et dont nous ne connaissons encore que peu d'aspects actuellement.

Le syndrome de Klinefelter a le mérite de montrer la réalité d'une prédisposition individuelle somatique.

ETATS INTERSEXUES.

Le même rôle prédisposant du terrain est retrouvé dans les états intersexuels, les pseudo-hermaphrodismes mâles , et, notamment, le syndrome de MORRIS des testicules féminisants avec caryotype X Y ou XXY.

5°) Gynéconasties de famine.

Le déséquilibre endocrinien est, nous l'avons vu, un des facteurs essentiels dans le déterminisme de certaines gynéconasties, tantôt par hyperoestrogénie, tantôt par hypoandrogénie.

Mais parfois, les cas sont moins nettement tranchés, ainsi que nous l'avons vu, au cours de la cirrhose par exemple. Et dans certains types de gynéconasties, il est difficile de dire ce qui revient en priorité à l'hyperoestrogénie ou à l'hypoandrogénie.

C'est pourquoi nous avons voulu isoler dans un chapitre à part les gynéconasties de dénutrition.

Elles sont le fait de carences prolongées, telles qu'on pu en subir les prisonniers et déportés au cours de la dernière guerre. J.BERNARD en a signalé chez les déportés politiques des camps de concentration.

Les auteurs américains ont particulièrement étudié cette question chez leurs prisonniers au cours de la guerre du Pacifique.

KLATSKIN, SALTER, HIBBS, JACOBS, PLATT rapportent de nombreuses observations faites sur les prisonniers de guerre rapatriés ou au cours de leur captivité.

Ces soldats détenus dans les camps japonais où l'hygiène était inexistante, soumis à de durs travaux, recevaient un régime alimentaire de famine.

Dans certains camps, 2400 sur 9000 prisonniers périrent d'inanition. La ration journalière était de 600 grammes de riz, ne comportant de la viande qu'une fois par semaine, soit environ 880 calories par jour avec seulement 60 calories de protides, le reste en glucides. Il n'y avait pratiquement pas de lipides (JACOBS).

Durant les 40 mois de captivité, oedèmes de carence, pellagre, ariboflavinose, béri-béri, scorbut, polynévrites , xérophtalmies firent leur apparition.

Tous les prisonniers étaient atteints de dysenterie amibienne et bacillaire et de paludisme. Mais, fait curieux, les gynéconasties ne furent jamais signalées durant les périodes de dénutrition et de carence les plus aigües.

C'est soit lors d'une amélioration du régime alimentaire, soit lors de la"renutrition" à la libération que les gynéconasties apparurent.

Les statistiques moyennes font état de 10 à 30 % de cas. JACOBS en signale 50 %. Mais toujours les gynéconasties apparurent par "épidémie".

Les premiers cas furent signalés en 1943 - 1 an 1/2 environ après le début de la captivité : les conditions d'hygiène s'étaient améliorées et les prisonniers avaient reçu des colis de la Croix-Rouge: tandis que les signes de carence disparaissaient, apparurent les premières manifestations de l'hypertrophie mammaire - douleurs, sensation de tension, sensibilité du mamelon, puis apparition de tuméfaction nodulaire, voire même d'écoulement de colostrum et même de lait (KLATSKIN).

Ces premiers cas, pris tout d'abord pour des tumeurs, furent opérés mais firent la preuve de leur bénignité en montrant la simple hyperplasie de la gynéconastie.

Elles disparurent spontanément avec la reprise d'un régime alimentaire aussi insuffisant qu'auparavant, tandis que les avitaminoses s'extériorisaient de nouveau.

Dans les camps où la Croix-Rouge n'avait pu faire parvenir d'aliments, aucune gynéconastie n'apparut durant les 40 mois de captivité.

Lors de leur rapatriement, ces prisonniers dénutris furent soumis à une réalimentation tenant du "gavage" : la reprise de poids fut rapide , de 5 à 10 kgs par semaine.

.../...

C'est dans les deux ou trois semaines après le retour du poids à la normale, et de la disparition totale de tous les signes de carence et d'avitaminose qu'apparaissent les gynéconasties, et ceci, chez 50 % des rapatriés.

Les conditions de l'internement n'ont pas permis de pratiquer des examens cliniques approfondis. SALTER et KLATSKIN en revanche, ont pu le faire chez les soldats rapatriés. Ils étudièrent 48 cas. Leur bilan montre deux grandes sortes de dysfonctionnement chez ces sujets :

- une atteinte hépatique, une atteinte endocrinienne sexuelle
- Les explorations hépatiques, cliniques et fonctionnelles mirent en évidence :
  - Une hépatonégalie avec perturbation des épreuves fonctionnelles dans 1/3 des cas, et ceci aussi bien chez les malades ayant eu une hépatite que chez ceux indemnes de cette affection courante dans les camps japonais.
- L'examen du système endocrinien sexuel de ces 48 gynéconastes montre :
  - atrophie testiculaire chez 15 d'entre eux
  - perte de la libido avant la réalimentation : 45
  - persistance d'une diminution de la libido après traitement : 13
  - diminution de la puissance sexuelle : 15
  - les spermatozoïdes étaient diminués en nombre et en mobilité dans tous les cas
  - les 17 C.S. étaient diminués
  - les oestrogénes à la limite supérieure de la normale
  - les corticoïdes normaux
  - il n'y avait pas d'élévation de la F.S.H.

La gynéconastie disparut spontanément en quelques temps.
Deux hypothèses ont été soulevées par les auteurs américains :

- SALTER pense qu'on peut rapprocher le mécanisme de ces gynéconasties de celui, alors admis, du syndrome de KLINEFELTER ; et la reprise de l'alimentation ayant pour conséquence un retour à la normale des androgènes plus rapide que celui de l'inhibine.

- La plupart des auteurs soutiennent une autre théorie :
  La dénutrition entraine une diminution de la production des hormones sexuelles :
  - soit par action directe sur le testicule
  - soit par action indirecte , par diminution de la fonction gonadotrophique de l'hypophyse.

Oestrogènes et androgènes sont diminués . . tous les deux en effet, la ration alimentaire était pratiquement dépourvue de cholestérol et d'ergostérol d'où dérivent les hormones sexuelles, ce qui explique la perte de la libido.

D'autre part, la carence prolongée entraine une altération du fonctionnement hépatique par déficience en apport de vitamines du complexe B, de protides et d'acides aminés indispensables , tels que l'arginine.

Lors de la réalimentation, il y a stimulation de production d'hormones. Or, le foie ne récupère que lentement son intégrité et ne peut suffire à la destruction des oestrogènes. BISKIND expérimentant sur le rat, montre que la carence entraine une insuffisance de cette fonction hépatique. Ces effets sont dûs à une dénutrition générale beaucoup plus qu'à une carence vitaminique spécifique. L'absence de dommages hépatiques patents ne peut, dans certains cas, faire exclure une perturbation du système enzymatique oxydatif du catabolisme oestrogénique. La dénutrition, en effet, peut fort bien entraver ce mécanisme par l'altération du chimisme hépatique sans entrainer de modification dans la structure ou les épreuves fonctionnelles hépatiques.

D'autre part, TRENTIN, TURNER, ATSWOOD ont montré que, durant la dénutrition, la glande mammaire n'était pas, ou peu, sensible à un excès d'oestrogènes. HERZ, par ailleurs, mis en évidence, une diminution très nette de l'activité biologique des oestrogènes au cours d'un régime carencé en acide folique.

Autant de faits qui, avec la diminution de production des stéroïdes, expliquent que la gynécomastie n'apparaisse pas au cours de la dénutrition.

En revanche, la cessation de la carence entraine une reprise de la sécrétion normale des hormones sexuelles et le retour à la normale de la sensibilité mammaire.

Il y a donc, dans le déterminisme de ces gynécomasties un excès d'oestrogènes par non destruction hépatique. Mais il n'y a pas une hyperoestrogénie absolue, les taux de phénolstéroïdes ne sont jamais très élevés. En revanche, il y a simultanément une baisse des androgènes : or, nous savons qu'un excès, même discret, d'hormones femelles, a pour conséquence d'entrainer une inhibition de la sécrétion des hormones mâles ; et, bien souvent, la gynécomastie n'est pas due tant à un taux élevé d'oestrogènes qu'à une diminution des androgènes.

Au total, nous retrouvons ici une baisse des 17 C.S. avec légère augmentation des oestrogènes, et c'est, finalement, ce déséquilibre de la balance hormonale qui détermine l'apparition de la gynécomastie.

Bien plus que l'augmentation relative des oestrogènes, c'est le taux bas des 17 C.S. qui demande à être expliqué au cours de la renutrition.

Il ne fait pas de doute, qu'après une dénutrition aussi sévère et prolongée que celle subie par les prisonniers de guerre, il faille un laps de temps suffisamment long à l'organisme pour récupérer ses fonctions endocrines normales et que le testicule n'ait pas, en quelques semaines, retrouvé son potentiel hormonal maximum d'où cette baisse transitoire des androgènes. Quand il l'a retrouvé, la gynécomastie disparaît.

Mais il n'en reste pas moins que le foie joue également un rôle.

.../...

GYNÉCOMASTIES DYSENDOCRIENNES

Déséquilibre du Rapport Androgènes / Oestrogènes

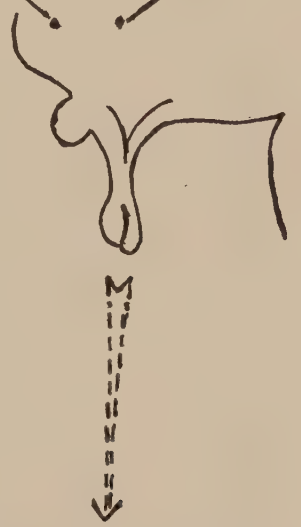
Excès absolu d'Oestrogènes

- Apport Exogène
- Tumeurs Secrétantes

Diminution des Androgènes

- Hypogonadisme.
- Cachexie. Cirrhose.
- Etats Intersexués.

- Non destruction Hépatique
  - Cancer. Cirrhose.
  - Renutrition.



Hormone mammotrope

Prédisposition | Klinefelter

Balance hor.-monale

Il y a au total , plusieurs facteurs qui s'associent dans le déterminisme de ces gynécomasties . Mais il ne suffisent pas à l'expliquer : KLATSKIN n'a pas trouvé trace d'une activité hypophysaire. A l'inverse WEINZ et POLYMENAKOS ont montré que la reprise de l'alimentation après un régime de carence entraine une hyperactivité hypophysaire avec hypersécrétion de P.S.H. et de L.H. avec gynécomastie.

La dysendocrinie sexuelle entraine donc là aussi une hyperactivité hypophysaire.

La gynécomastie apparaît donc, dans ces cas, comme un faux pas des corrélations hypophyso-testiculaires dans la rééquilibration d'un organisme dénutri.

. . .

Les gynécomasties que nous venons de passer en revue peuvent toutes être rapportées à un déséquilibre de la sécrétion androgènes-oestrogènes, susceptible d'entrainer une réponse de l'axe diencephalo-hypophysaire.

Mais ainsi que nous l'avons dit au début, le dysfonctionnement endocrinien ne peut, à lui seul, expliquer la totalité des gynécomasties.

Aussi nous proposons-nous d'étudier maintenant celles d'entre elles qui ne peuvent être expliquées d'autre façon que par l'intervention du système nerveux.

Ce sont les gynécomasties que nous appellerons "Neuro-hypophysaires".

. . .

B - LES GYNECOMASTIES NEURO-HYPOPHYSAIRES

Nous entendons ainsi les hypertrophies mammaires dues à une atteinte, soit du Système Nerveux Central ou Périphérique, soit de l'axe diencéphalo-hypophysaire lui-même.

Nous en rapprocherons les gynécomasties que WHEELER appelle "thoraciques", et qui, en dehors de tout désordre endocrinien , ne peuvent être expliquées que par un mécanisme neurologique.

De fait, une lésion du système nerveux à l'un quelconque de ses niveaux, est susceptible, à elle seule d'engendrer une gynécomastie et sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir un mécanisme endocrinien.

1°) - Lésions du Système Nerveux Périphérique.

A plusieurs reprises, nous avons laissé entendre qu'en plus d'un mécanisme général déclanchant, il y avait forcément un mécanisme local sans la "permission" duquel il ne saurait y avoir de gynécomastie, et que, selon toute vraisemblance, ce mécanisme local est sous la dépendance du Système Nerveux.

a) Irritation locale. D'assez nombreux cas de gynécomasties, dues à une irritation locale, le montrent suffisamment. Il est admis, que chez la femme, la lactation est maintenue par un réflexe neuro-hormonal à relais diencéphalo-hypophysaire et dont le stimulus est représenté par la succion du mamelon.

Accidentellement, une telle irritation locale est susceptible chez l'homme, d'entrainer une gynécomastie.

Les microtraumatismes répétés ont pu, dans certains cas, être incriminés : frottement de la courroie de la sacoche chez un facteur, pression due aux bretelles du sac à dos des soldats (WEBSTER), corset plâtré (KLOTZ). La suppression de la cause irritative entraine la disparition de la gynécomastie.

Ces cas ne peuvent être expliqués raisonnablement que par une augmentation de la sensibilité de la glande mammaire due à une modification de l'état fonctionnel des fibres nerveuses terminales intra-glandulaires.

En faveur de cette théorie, l'observation de LECENE apparaît comme démonstrative : un blessé par grenade présente une gynécomastie unilatérale que rien ne peut expliquer si ce n'est la présence d'un éclat au contact du Vème nerf inter-costal du même côté. L'ablation de ce corps étranger entraine la disparition de la gynécomastie.

b) Atteinte périphérique. Une atteinte radiculaire ou ganglionnaire peut également être un facteur causal. MICHON rapporte l'observation de SEILLE et Coll. : apparition d'une gynécomastie homolatérale après un zona thoracique intéressant les racines $D_4 - D_5 - D_6$.

GROSSIORD et BEAULIEU, dans une étude très approfondie sur les gynécomasties d'origine neurologique, citent 2 cas d'atteintes périphériques diffuses : une polynévrite, un syndrôme de GUILLAIN-BARRE ayant entrainé l'apparition de gynécomastie.

La lésion nerveuse semble, dans ces atteintes périphériques, jouer un rôle facilitateur sur la croissance tissulaire. Tout se passe comme si la glande mammaire , libérée du contrôle nerveux, voyait diminuer le seuil de sa sensibilité à une hormone mammotrope circulant à un taux inchangé.

Depuis les travaux de COUJARD, il est incontestable que le système sympathique joue là un rôle de premier plan. Nous y reviendrons.

2°) - Lésions Médullaires et Centrales

a) Les lésions Médullaires peuvent entrainer une gynéconastie. GROSSIORD et BEAULIEU citent 2 poliomyélites et une myélite d'ERB.

COOPER, sur 16 paraplégies traumatiques, en observe 4 s'accompagnant de gynéconastie. Le mécanisme apparaît dans ces cas être purement nerveux.

Pour MAHOUDEAU, l'atteinte médullaire entrainerait un syndrôme de démasculinisation avec atrophie testiculaire et prostatique, azoospermie, diminution des androgènes, augmentation de la F.S.H. et des oestrogènes.

L'atrophie de l'épithélium germinatif et les lésions testiculaires sont, en effet, précoces lors des atteintes médullaires. Elles seraient secondaires à la destruction des fibres nerveuses trophiques. Nous revenons ici au cas de dysendocrinie. Il ne s'agit donc pas de gynéconastie "nerveuse pure".

Ces cas ont le mérite de souligner les importantes inter-actions existant entre le système nerveux et le système endocrinien.

b) Lésions Centrales. Les atteintes encéphalo-méningées peuvent être tenues pour également responsables dans la genèse de certaines gynéconasties.

KLOTZ cite le cas d'une petite fille de 5 ans chez qui est apparue une poussée mammaire à la suite d'une méningite tuberculeuse, et ceci, sans aucun désordre hormonal.

KANONY rapporte deux observations de gynéconastie au cours de méningite avec dissociation albumino-cytologique du L.C.R. Une ventriculographie gazeuse fit disparaître la gynéconastie dans les deux cas.

L'atteinte méningo-encéphalique a d'autant plus de chance de déterminer une hypertrophie mammaire qu'elle se localise dans la région diencéphalo-hypothalamique.

Plusieurs cas d'arachnoïdite de la zone infundibulo-tubérienne dûment vérifiés opératoirement, ont entrainé l'apparition de gynéconastie (GROSSIORD-CLEMENT). CLEMENT a opéré un jeune garçon de 15 ans présentant gynéconastie, troubles visuels (hémianopsie) et vertiges. L'intervention découvrit une arachnoïdite adhérant au chiasma optique. La libération opto-pédonculaire entraina la disparition de tous les signes.

Ces gynéconasties dues à l'atteinte directe de l'axe diencéphalo-hypothalamique sont pures, sans aucune anomalie endocrinienne. Elles sont la preuve que le complexe diencéphalo-hypothalamus-hypophyse est le chainon essentiel dans la série des diverses réactions qui peuvent entrainer une gynéconastie.

.../...

c) Médicaments à action centrale . Quelques faits curieux viennent renforcer cette opinion : il s'agit de gynécomasties dues à l'emploi de médicaments à action centrale, le sulfate d'amphétamine notamment.

TOOLEY en 1949, rapporte 5 cas de gynécomasties survenues chez des sujets âgés de 15 à 38 ans, ayant reçu des doses variant de 170 à 440 mg. De plus, chez une petite fille de 9 ans, une dose totale de 2.200mg en 98 jours a entrainé des métrorragies.

De tels effets ont été également signalé par KARNAKY et POWERS avec la benzédrine.

CHEYMOL étudiant un cas semblable soumet le produit à de strictes vérifications chimiques et biologiques qui lui permettent d'éliminer une action oestrogénique propre, de même qu'une éventuelle transformation en oestrogènes.

Il conclue à une action directe de l'amphétamine sur le système diencéphalo-hypophysaire.

D'autres drogues, à effet central, par le même mécanisme, peuvent développer une gynécomastie :

- la chlorpromazine : cette substance joue un rôle inhibiteur sur l'hypothalamus, mais en compensation créé une action excitatrice sur l'hypophyse, entrainant une hyperactivité.

- la réserpine a pu être incriminée lors de traitements à doses élevées et prolongées.

Le fait que des substances à action centrale et dénuées, par ailleurs, de tout potentiel oestrogénique, puissent entrainer l'apparition d'une gynécomastie, milite en faveur de l'existence d'un centre supérieur directement responsable du déterminisme de l'hyperplasie mammaire, centre que nous pouvons assimiler à l'axe diencéphalo-hypophysaire.

3°) - Atteinte Hypophysaire

Si l'hypophyse est bien ce responsable, son atteinte doit donc déterminer une gynécomastie.

Or, le dysfonctionnement ou les tumeurs hypophysaires revendiquent un certain nombre de gynécomasties.

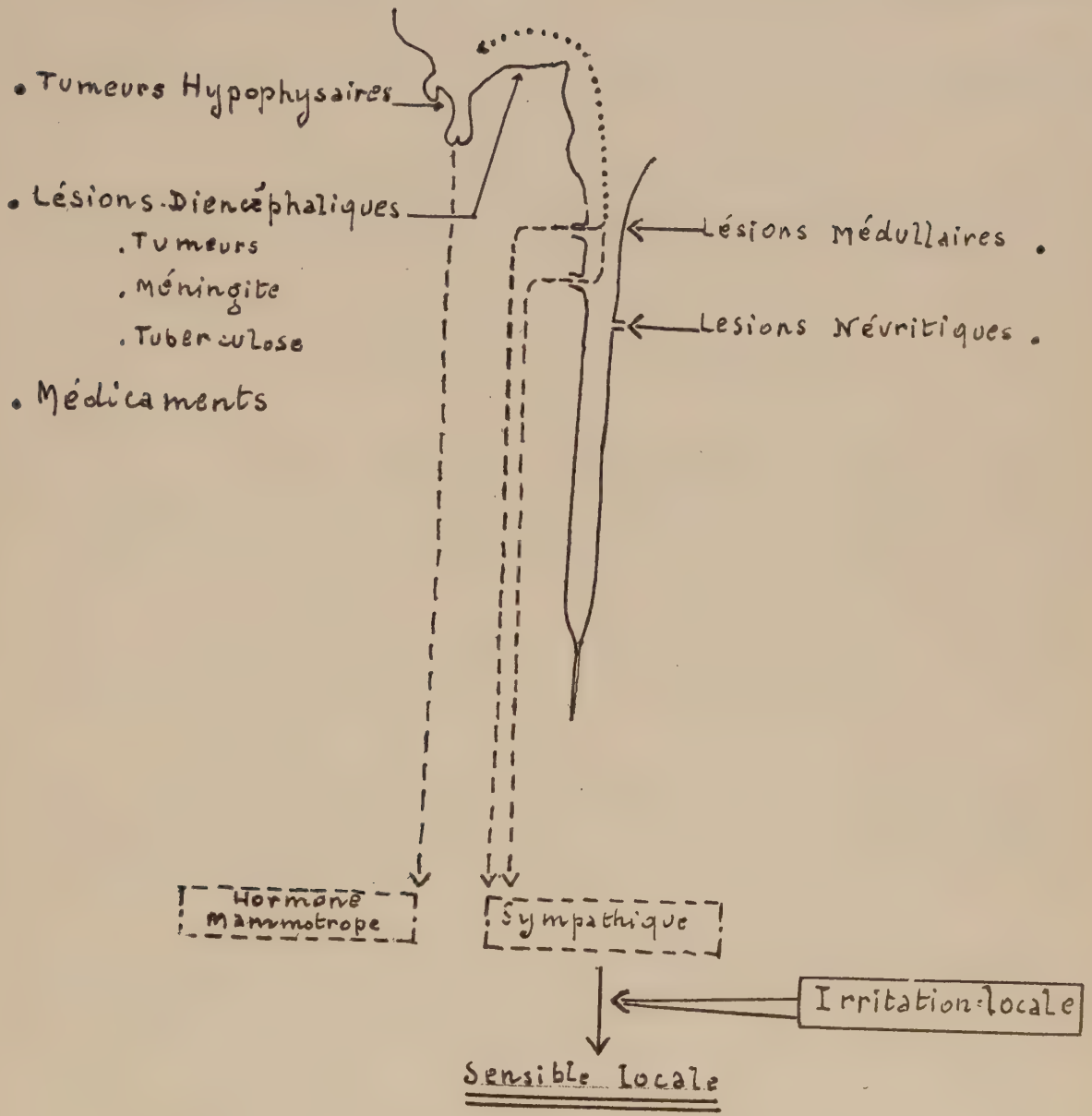
- Ainsi le diabète insipide au cours duquel MARANON a signalé 1 cas de gynécomastie.
- Les tumeurs primitives ou secondaires de la glande pituitaire peuvent donner une gynécomastie.

BLOOM, FRIED rapportent des cas de métastases hypophysaires au cours de cancer broncho-pulmonaires, avec gynécomastie.

MAC CALLAGH a signalé chez un jeune homme de 26 ans, porteur d'une tumeur hypophysaire une gynécomastie avec sécrétion lactée (MICHON).

Atteinte Centrale

Atteinte Périphérique



GYNÉCOMASTIES NEURO-HYPOPHYSAIRES

Le syndrôme de CUSHING comporte fréquemment une note de féminisation avec gynécomastie, exagération de la production des oestrogènes par stimulation de la cortico-surrénale. L'acrómégalie, le gigantisme peuvent s'accompagner d'une hyperplasie mammaire.

Toute tumeur, maligne ou bénigne, hypophysaire, est susceptible d'entrainer une gynécomastie, et ceci en dehors de tout désordre endocrinien.

Le fait que l'atteinte directe primitive de la région diencéphalo-hypophysaire puisse entrainer une modification mammaire est hautement en faveur de la prédéance indubitable de cet axe dans le déterminisme de la gynécomastie.

C - GYNECOMASTIES THORACIQUES

De ceci il ressort que certains cas de gynécomastie peuvent être rapportés à un dysfonctionnement hypophysaire, sans qu'il soit besoin de faire intervenir un déséquilibre endocrinien dans leur déterminisme. Ces gynécomasties apparaissent dans le cadre d'une perturbation neuro-hypophysaire. C'est notamment le cas de certaines gynécomasties "thoraciques".

Dans la classification de WHEELER, celles-ci occupent la deuxième place des gynécomasties pathologiques, immédiatement derrière les affections testiculaires.

Nous avons déjà vu les gynécomasties des tumeurs malignes endo-thoraciques sécrétantes qui posent des problèmes tout différents puisqu'elles sont d'origine dysendocrinienne. De même, nous étudierons à part les gynécomasties de la tuberculose, et plus spécialement de la tuberculose traitée par des substances chimiques.

Nous nous intéresserons dans ce chapitre, aux autres gynécomasties thoraciques qui semblent bien ne pouvoir être expliquées autrement que par un hyperpituitarisme secondaire, mis en jeu par voie réflexe neuro-végétative.

Il n'est guère d'affection thoracique qui ne puisse s'accompagner de gynécomastie. De nombreux auteurs, en effet, ont rapporté des observations, qui, toutes, témoignent de l'association gynécomastie-affection-thoracique dans des proportions variables. L'éventail est large de ces associations : les suppurations bronchiques , les bronchectasies, les localisations thoraciques de Hodgkin, la tuberculose, toutes ces affections peuvent s'accompagner à des degrés divers d'une hypertrophie mammaire.

.../...

1°) Les dysacromélies

Notre étude portera plus particulièrement sur un fait clinique : la coexistence de plus en plus fréquente, car plus fréquemment recherchée, d'une gynéconastie et d'une dysacromélie d'origine thoracique.

Certes, toutes les gynéconasties ne surviennent pas chez des sujets dysacroméliques, mais l'existence d'une affection thoracique étant la seule explication possible dans ces cas, le problème étio-pathogénique reste le même.

Il nous semble en effet, qu'on ne puisse dissocier ces deux phénonènes du point de vue pathogénique : ils relèvent tous deux d'une anomalie de croissance tissulaire induite par un dysfonctionnement neuro-diencéphalique. En effet, ainsi que COUJARD l'a démontré, le développement harmonieux de l'équilibre tissulaire est soumis étroitement à un contrôle neuro-sympathique et diencéphalique.

C'est grâce aux observations qui, depuis une quinzaine d'années, se sont multipliées, relatant l'association d'une gynéconastie, que de grands progrès ont pu être faits dans l'explication du déterminisme de ces gynéconasties thoraciques.

a) Historique. Pierre MARIE, en 1889, eut le premier, le mérite, en décrivant le syndrome qui porte son nom, de la rapporter à une atteinte thoracique.

BAMBERGER, peu de temps après, confirmait l'origine pneumique de l'Ostéo-arthropathie-hypertrophiante.

En 1920, RENON et GERAUDEL décrivent l'aspect radiologique de "l'Ostéite engainante des diaphyses" accompagnant la maladie de Pierre MARIE. Or, dans sa description princeps, Pierre MARIE avait reconnu un "air de famille" entre l'Ostéo-Arthropathie-Hypertrophiante-Pneumique (O.A.H.P.) et l'acromégalie, mais en séparant nettement les deux affections , de même qu'à cette époque, on distinguait l'O.A.H.P. de l'Hippocratisme digital (H.D.)

BARIETY et COURY, en 1950, concluent formellement à l'uniticité du syndrome : "ostéo-arthropathie-hypertrophiante-pneumique, hippocratisme digital, ostéite des os longs". Aucun argument étiologique , clinique, radiologique, évolutif ou anatomique ne pernet de maintenir la classique distinction entre O.A.H.P. et H.D. " Ces deux variétés de dysacromégalies s'apparentent étroitement et réalisent deux dégrès dans l'intensité et la diffusion d'un processus pathologique identique".

b) Pathogénie. D'autre part, dès 1943, FRIED émit l'hypothèse que, contrairement à l'opinion générale, la cause des dysacromélies thoraciques peut ne pas être éloignée de celle de l'acromégalie. A l'appui de cette hypothèse, il apporte 4 cas de dysacromélies thoraciques, dont l'un peut être accompagné de gynéconastie, car dit l'auteur " la poitrine est asymétrique et la moitié gauche était plus plate".

.../...

Dans un autre cas, il existait une gynéconastie confirmée ; soit, au total, 2 cas de gynéconastie. Ces 4 sujets, porteurs de cancer pulmonaire, présentaient tous un aspect acromégaloïde tel que BARIETY et COURY l'ont signalé dans 25 de leurs cas.

Or, l'autopsie révéla chez ces sujets, l'existence d'une hyperplasie très nette des cellules éosinophiles de l'hypophyse avec hypertrophie de cette glande.

1er cas : . O.A.H.P. H.D.
. acromégalie, splanchomégalie
. hypertrophie de l'hypophyse, avec hyperplasie des cellules éosinophiles
. C'est dans ce cas que la poitrine était "asymétrique".

2ème cas : . acromégalie, macroglossie
. périostite des os longs
. H.D.
. pas d'autopsie.

3ème cas : . O.A.H.P.
. périostite des doigts
. hyperplasie des cellules éosinophiles

4ème cas : . acromégalie
. H.D.
. gynéconastie
. hypertrophie pituitaire et hyperplasie des cellules éosinpphiles.

FRIED fait intervenir dans l'atteinte hypophysaire un déséquilibre endocrinien dû à l'atteinte du poumon.

BARIETY et COURY font le même rapprochement entre l'O.A.H.P. et l'Acromégalie. Les lésions essentielles des os ne sont guère différentes il y a augmentation du volume, élargissement des canaux de Havers avec vaso-dilatation, et les auteurs pensent que l'hypophyse joue certainement un rôle dans l'apparition des dysacrondibs - thoraciques. De nombreuses observations, témoignant de l'altération hypophysaire , viennent renforcer cette théorie. GIBBS, SCHILLER, HUMMEL découvrent comme FRIED, une hyperplasie des cellules éosinophiles. RENON et GERAUDEL avaient déjà noté une hyperactivité hypophysaire au cours du syndrôme "ostéite engainante des diaphyses".

HUMMEL, pour sa part, trouve la réaction d'Aschein et Zondeck positive dans 29 cas sur 30 d'O.A.H.P.

BARIETY pose le principe d'identité dans la pathogénie de l'acromégalie et des dysacrondies :

- la première étant due à un hyperpituitarisme primitif
- les secondes, à un hyperpituitarisme fonctionnel secondaire à un point de départ thoracique, tout en tenant compte de la notion essentielle de terrain : il y aurait une prédisposition constitutionnelle d'hyperpituitarisme, latent, d'un état acromégaloïde en puissance révélé par

.../...

une incitation vraisemblablement neuro-sympathique, déclanchée sans doute par un "stimulus médiastinal et transmise par le pneumogastrique".

BOUDIN et Coll. ont présenté un cas d'O.A.H.P. révélatrice d'un neurinôme malin thoracique avec diébète, augmentation du métabolisme basal, en dehors de toute atteinte thyroïdienne prinitive, hyperphosphorémie, témoin d'une hyperactivité hypophysaire, qui vient confirmer l'hypothèse d'un dispituitarisme dans la constitution des dysacromélies.

BONNIOT et Coll. reprennent la théorie de BARIETY et pensent que la genèse de l'O.A.H.P. peut être expliquée par un mécanisme neuro-endocrinien ; le pneumogastrique serait la voie afférente d'un réflexe diencéphalo-hypophysaire à point de départ thoraco-médiastinal. Une prédisposition individuelle augmenterait la sensibilité de cet axe aux excitations vagales d'origine thoracique.

KOURILSKY et Coll. apportent une démonstration éclatante de l'hypothèse de BARIETY et BONNIOT. Un de leurs malades, bronchopathe chronique, présentait une O.A.H.P. à prédominance polyarticulaire douloureuse, et un cancer secondaire du poumon d'origine inconnue. Le syndrôme douloureux polyarticulaire est rebelle à toute thérapeutique. Seule la vagotomie bilatérale entraine une cédation immédiate des douleurs. Cependant, elle se révèla insuffisante et ce n'est que l'hypophysectomie par l'Yttrium radioactif qui put entrainer la disparition du syndrome douloureux.

Cependant, le malade étant décédé de son cancer quelques temps après, les auteurs ont manqué de recul pour apprécier comme il se doit, les résultats de cette intervention.

Quoiqu'il en soit, il ne fait plus guère de doute que l'hypophyse houe un très grand rôle dans la genèse de ces dysacromélies.

2°) - Gynéconasties et Dysacromélies.

Le problème est le même dans les gynéconasties accompagnant les dysacromélies. Si nous nous sommes étendu plus longuement sur le syndrome O.A.H.P., c'est que l'étiopathogénie semble être la même dans les deux cas.

Le syndrome dysacrómélie - gynéconastie fut signalé par BAMBERGER en 1889. Depuis 15 ans environ, 64 cas ont été publiés.

Nous avons vu que deux des malades de FRIED avaient une hyperplasie mammaire dont l'un sûrement.

BLOOM, en 1948 rapporte le cas d'un sujet porteur d'un cancer pulmonaire avec association dysacrómélie-gynéconastie. L'autopsie révèla la présence d'une métastase hypophysaire et l'auteur suggère que la stimulation de la glande pituitaire par cette métastase , est responsable de la dysacromélie. Nous ajouterons " et de la gynéconastie".

HUGUENIN trouve chez 5 malades présentant un cancer bronchopulmonaire avec périostite des os longs, 4 gynéconasties :
- 2 étaient unilatérales, l'une homolatérale, l'autre hétéro-latérale.
- 2 étaient bilatérales.

.../...

LEVI-VALENSI en rapporte deux cas , PUECH et PAGES, COURY publient des observations semblables.

Il apparaît qu'environ 15 % des O.A.H.P. s'accompagnent de gynécomastie et que la proportion atteint 30 % lorsque l'origine de la dysacromélie est néoplasique.

Quant à la gynécomastie thoracique elle-même, elle est due à une tumeur maligne 8 fois sur 10.

Ces gynécomasties sont bilatérales dans les 3/4 des cas, et quand elles sont unilatérales, elles semblent plus volontiers être homolatérales.

Fait remarquable, dans tous les cas, le traitement chirurgical ou radiologique de lá lésion entraine la régression concomittante de la gynécomastie et de la dysacromélie. Ceci est fortement en faveur d'une origine commune et surtout d'un mécanisme identique.

C'est seulement dans ces cas présentant une gynécomastie que des examens biologiques ont été pratiqués. Il est regrettable que cela n'ait pas été fait dans les syndromes dysacroméliques purs ; mais l'attention des chercheurs n'était pas attirée vers un éventuel dysfonctionnement neuro-hormonal.

D'une manière générale, les résultats des dosages hormonaux dans ces gynécomasties montrent des 17 C.S. abaissés, souvent une augmentation des oestrogènes, les taux de F.S.H. étant variables. Il est curieux de constater que même dans ces cas où rien ne le permettait de le suspecter nous retrouvons un déséquilibre hormonal. Cependant, il semble que, s'il augmente les chances d'apparition d'une hypertrophie mammaire, ce déséquilibre endocrinien n'est pas indispensable. Nous verrons qu'il existe des gynécomasties thoraciques sans aucun dysfonctionnement hormonal sexuel, et que, seul dans ces cas puisse être retenu un mécanisme nerveux.

Quoiqu'il en soit, une origine commune hypophysaire rend bien compte des 2 éléments du syndrome dysacromélie-gynécomastie. Deux mécanismes synergiques peuvent provoquer l'apparition de la gynécomastie, par double stimulation hypophysaire :

-l'un d'origine neuro-végétative : réflexe médiastino-diencéphalique,
-l'autre , d'origine hormonale.

Mais à cette notion d'hyperpituitarisme, il nous faut ajouter la réserve fondamentale d'une prédisposition individuelle. De sorte que nous sommes obligés de faire intervenir deux espèces de participation hypophysaire :

- un hyperpituitarisme acquis, dû, soit à une stimulation nerveuse, soit à un déséquilibre endocrinien
- un hyperpituitarisme primitif, latent, constitutionnel, propre au terrain et qui s'extériorise en tant que tel pour une cause qui, chez un individu normal, se serait révélée insuffisante.

.../...

On doit également tenir compte d'un facteur local de sensibilisation de la glande mammaire et qui est, pour certains, sous la dépendance du système sympathique. Il y a, en effet, dans le tableau clinique de la dysacrométie, un syndrome incontestablement sympathique : hyperthermie locale, hypersudation, vaso-dilatation, troubles périphériques d'irritation sympathique. On a montré la réalité de troubles vasculaires et circulatoires locaux au niveau des lésions dysacrométiques : stase, ouverture des shunts artério-veineux d'origine réflexe sympathique.

Or, COUJARD a prouvé que des lésions sympathiques ou diencéphaliques entrainent des troubles parfaitement analogues au niveau de la glande mammaire, augmentant sa sensibilité aux facteurs hormonaux. Le facteur neuro-végétatif agirait donc sur la périphérie par voie sympathique, entrainant une modification de la trophicité mammaire ; et la glande ainsi sensibilisée répondrait par une hyperplasie à un taux d'hormone mammotrope insuffisant pour entrainer une gynécomastie chez l'homme normal, et qui devient suffisant dès lors que la réceptivité locale est augmentée.

Ainsi le parallélisme entre deux affections , apparemment aussi dissemblables que la dysacrométie et la gynécomastie nous montre que toutes les deux reconnaissent un mécanisme commun : dyspituitarisme induit par un réflexe médiastino-diencéphalique et augmentation de la sensibilité locale due à un déréglement du contrôle neuro-sympathique.

Bien des lacunes cependant, existent dans ces hypothèses, et il reste notamment, à expliquer comment une lésion thoracique peut entrainer un déréglement diencéphalo-hypophysaire.

3°) - Pathogénie des Gynécomasties Pulmonaires

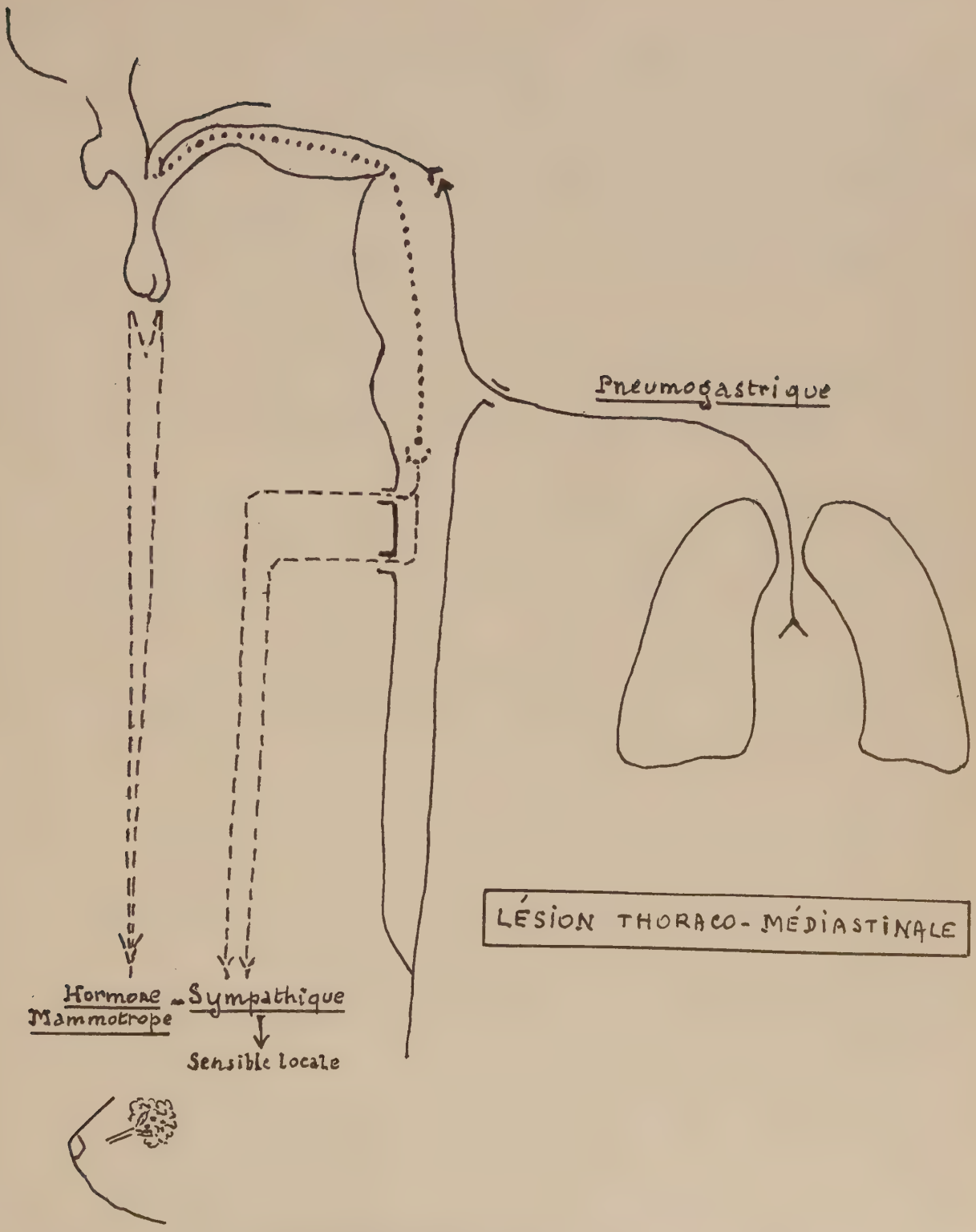
Toutes les gynécomasties pulmonaires ne surviennent pas dans le cadre des dysacrométies d'origine thoracique et bien des affections broncho-pulmonaires se présentent sous l'aspect clinique d'une gynécomastie isolée. Mais remarquons que dans ces cas, ce sont des affections qui peuvent s'accompagner de dysacrométie. On pourrait dire d'elles qu'elles s'extériorisent tantôt par une dysacrométie, tantôt par une gynécomastie.

ROUJEAU rapporte deux cas de gynécomastie d'origine pulmonaire, isolée, sans dysacrométie, d'étiologie purement locale : un pneumothorax et un pyo-pneumothorax. Dans les 2 cas, la gynécomastie est homolatérale. Le bilan biologique ne montre aucun déséquilibre hormonal. Ces gynécomasties n'ont pas une étiologie dysendocrinienne sexuelle. D'autres cas semblables ont été rapportés au cour de cancer bronchique, Hodgkin, suppuration, bronchectasie.

En fait, le mécanisme de ces gynécomasties ne diffère en rien de celui invoqué pour les dysacrométies.

Il s'agit, là aussi, d'un hyperpituitarisme secondaire à l'atteinte pulmonaire, par stimulation reflexe à point de départ thoracique.

.../...



REFLÉXE MÉDIASTINO-DIENCÉPHALIQUE

Cependant, dans ces cas, il s'agit de gynéconastie unilatérale , le plus souvent homolatérale. Comment alors comprendre cette unilatéralité ? KLOTZ en trouve l'explication par une "action permissive" locale du système nerveux sympathique. L'atteinte pulmonaire détermine dans la zone de projection cutanée, c'est à dire dans le dermatome correspondant, des modifications sympathiques reflexes qui définissent l'action permissive. Il y aurait une modification de l'état fonctionnel des fibres terminales intra-glandulaires du système sympathique sensibilisant la glande mammaire à l'hormone mammotrope. Or, une lésion diencéphalique peut entrainer les mêmes modifications tissulaires qu'une atteinte du système sympathique périphérique.

Les deux facteurs sont ici étroitement unis sans qu'on puisse exactement savoir ce que la gynéconastie doit à l'un ou l'autre, du facteur central diencéphalo-hypophysaire, ou du facteur local sympathique. Les étroites connexions, encore peu connues, du système sympathique avec les centres supérieurs rendent bien compte de la complexité du problème.

Celui-ci devient encore plus difficile à résoudre lorsque la gynéconastie est unilatérale mais du côté opposé à la lésion thoracique. Ces cas sont, certes, assez rares, mais troublants. Rien ne permet actuellement de les expliquer. Les hypothèses que nous avons relatées restent cependant vraisemblables dans la plupart des gynéconasties thoraciques.

Il semble qu'on puisse les tenir pour la résultante d'un hyperpituitarisme mis en jeu par voie réflexe, neuro-végétative, et que ce même facteur entraine également des modifications locales de la réceptivité mammaire aux influences hormonales hypophysaires.

Il y aurait deux grands mécanismes :

1° - Hyperpituitarisme avec augmentation de la sécrétion de l'hormone mammotrope.

2° - Dysfonctionnement neuro-végétatif avec augmentation de la sensibilité locale à un taux physiologique normal de cette hormone.

Ces deux mécanismes pouvant être mis en jeu séparément ou conjointement ce qui expliquerait tantôt la bilatéralité, tantôt l'unilatéralité de la gynéconastie.

.../...

CHAPITRE V

SYNTHESE PHYSIO - PATHOLOGIQUE

Au terme de cette étude, nous constatons que les données de la pathologie recoupent, dans la grande majorité des cas, les données de la physiologie et de l'expérimentation.

Autant que celle-ci a pu nous le montrer, l'axe diencéphalo-hypophysaire apparaît comme indispensable à la genèse de la gynécomastie.

L'hypophysectomie le prouve amplement, les lésions primitives de cet axe le confirment étroitement.

Or les gynécomasties que nous avons étudiées impliquent toutes la participation d'un centre supérieur.

Si nous récapitulions les diverses étiologies, nous voyons qu'il s'en dégage deux grands types de gynécomasties :

- les unes, endocriniennes
- les autres, sans perturbation hormonale, et qui s'intègrent dans un ensemble de dyspituitarisme primitif ou secondaire : les gynécomasties "neuro-hypophysaires".

A - LES GYNECOMASTIES ENDOCRINIENNES

Relèvent toutes d'un déséquilibre des hormones sexuelles, par deux mécanismes.

1° - Une hyperoestrogénie absolue.

. Apport exogène thérapeutique
. Production exagérée des tumeurs féminisantes
. Conversion en oestrogènes d'autres hormones
. Non destruction hépatique.

.../...

Mais plus encore que l'hyperoestrogénie absolue

2° - L'excès relatif des oestrogènes, dû, non pas tant à une production augmentée qu'à une diminution des androgènes.

Nous avons vu qu'au cours de l'embryologie, le sexe mâle était induit par la présence du testicule et de ses hormones. De même, chez l'adulte, c'est la présence ou l'absence de ces hormones qui conditionne le maintien d'un habitus masculin.

Et lors même que le taux d'oestrogènes est normal, c'est la baisse des androgènes qui détermine l'apparition de la gynéconastie : hypogonadisme, atrophie, castration.

La perturbation du rapport androgènes-oestrogènes apparaît comme le facteur primordial des gynéconasties endocriniennes.

Certes, de nombreux points restent obscurs : il est très difficile de définir arithmétiquement ce rapport.

Nos investigations sont insuffisantes : basées sur de grossières moyennes, elles ne peuvent rendre compte fidèlement d'un équilibre aussi délicat que celui de la balance hormonale sexuelle, qui peut fort bien varier selon chaque individu dans d'assez larges limites, sans pour cela être anormal.

D'autre part, nos méthodes de dosage ne sont que quantitatives et ne portent que sur des catabolites urinaires.

Nous ne connaissons pas l'activité biologique "in vivo" de ces hormones ; nous ne savons, en aucun cas, donner un aperçu de leur valeur qualitative dans l'organisme.

Quoiqu'il en soit, la dysendocrinie sexuelle revient dans tous les cas à une imprégnation anormale d'oestrogènes. Or, c'est le moyen le plus sûr de développer une gynéconastie. Mais il ne s'agit pas d'une action directe des hormones sur la glande mammaire : il y a obligatoirement un relais diencéphalo-hypophysaire.

3° - Hypothèses.

Deux hypothèses peuvent être envisagées :

. soit stimulation de la sécrétion hypophysaire en hormone mammotrope, soit action potentialisatrice des oestrogènes, sur cette même hormone, sans qu'il y ait augmentation de son excrétion.

.../...

Si l'hyperactivité hypophysaire est retrouvée dans de nombreux cas, ailleurs, il n'y en a pas de trace. On peut supposer qu'il existe un taux normal physiologique d'hormone mammotrope et que sa conjonction avec un taux anormal d'oestrogènes entraine une gynécomastie par augmentation de son activité mammotrophique.

B - GYNECOMASTIES NEURO-HYPOPHYSAIRES

La même intervention de l'hypophyse , nous la retrouvons dans les gynécomasties neuro-hypophysaires.

- Soit que le système diencéphalo-hypophysaire participe par une atteinte directe (tumeurs, syndromes hypophysaires et infundibulo-tubériens)
- Soit qu'il entre en jeu par stimulation nerveuse réflexe ou par influence de processus toxi-infectieux.

Il apparaît donc comme le facteur nécessaire à la genèse de la gynécomastie. Etant données les nombreuses intercations existant entre lui et le reste de l'organisme, on conçoit l'extrême diversité des causes.

On conçoit également que cette diversité n'est qu'apparente si l'on admet qu'elles ne sont que des facteurs susceptibles d'entrainer un dyspituitarisme.

L'axe diencéphalo-hypophysaire représente le dénominateur commun auquel aboutissent les sollicitations les plus variées, et sui seul, en dernière analyse, est le responsable de la gynécomastie. Il en est le facteur obligé.

C - FACTEUR INDIVIDUEL

Mais la gynécomastie n'est pas constante au cours d'un même état pathologique. On n'est pas assuré, en agissant sur l'un des facteurs, d'entrainer immanquablement l'apparition d'une gynécomastie.

Il y a autre chose : cette autre chose propre à chaque individu, constitutionnelle, fait que les causes suffisantes à entrainer une modification tissulaire chez certains, sont insuffisantes chez d'autres.

Il y a là tout un ensemble de faits très complexes, les uns purement locaux, les autres d'ordre général, qui définissent les réactions particulières de chaque individu.

.../...

1° - Le facteur local, dont nous avons déjà signalé l'importance, est représenté par la sensibilité de la glande mammaire, plus ou moins susceptible selon les cas, de répondre à une incitation hormonale.

CHAMPY, en 1922 a défini la notion de "sensible locale" et a démontré qu'une hormone définie détermine des phénonènes de croissance localisés à des zones limitées, à l'exclusion des autres. Ce que les auteurs américains ont appelé les "Target Organs". A toute hormone correspond une "sensible locale".

Or, cette sensible locale varie, non seulement d'une espèce à l'autre, mais à l'intérieur même d'une même espèce.

Il en résulte que dans toute action d'une hormone, si celle-ci ne joue qu'un rôle d'excitant, c'est la "sensible, sujette à des variations génétiques de toutes sortes, qui détermine l'aspect visible du phénonène de croissance hormonale.

COUJARD a remarquablement étudié ce problème de sensible locale et il a démontré que le substratum en était le système sympathique. A la suite d'expériences sur la vaso-dilatation du tractus génital et de la mammelle chez la souris par l'action congestivante de protéoses isolées du corps jaune, il montre que certaines cellules sympathiques possèdent une sensibilité chimique spéciale et que le développement de la sensible locale n'en est que la manifestation. C'est la sensibilité particulière de cellules sympathiques à des substances définies, hormonales notamment, qui détermine croissance des tissus innervés.

COUJARD a montré que le sympathique est bien le support de la sensible locale.

Par destruction élective de certains ganglions sympathiques, il a pu faire apparaître des gynéconasties unilatérales. " Ce caractère unilatéral exclut toute action hormonale". Il semble qu'il s'agisse d'une sorte de levée d'inhibition". La sensibilité de la glande mammaire s'est trouvée accrue. " Le seuil de la sensibilité à l'hormone existant dans le sang s'est abaissé". Et nous trouvons ici une explication aux gynéconasties unilatérales des lésions nerveuses.

Or, il est remarquable que des lésions diencéphaliques déterminent des altérations de même type que celles consécutives aux lésions du système périphérique.

Il y a donc une subordination des neurones périphériques aux centres diencéphaliques. Le système sympathique, sous la dépendance du diencéphale exerce une action indiscutable sur la croissance tissulaire.

Celle-ci est soumise à deux conditions essentielles :

- un taux suffisant de l'hormone spécifique
- un sympathique en bon état.

.../...

Une lésion de ce système peut entrainer une anomalie de la croissance par défaut ou par excès. Toute altération du système sympathique va donc rete,tir sur la sensible locale.

Cette action permissive du système nerveux, qu'elle soit liée à un dysfonctionnement constitutionnel ou acquis du système sympathique représente le facteur local et individuel qui fait de la gynécomastie une affection inconstante dans des circonstances identiques.

2° - L'autre facteur individuel est d'ordre général.

a) Il peut être génétique (KLINEFELTER) ou relever d'une anomalie acquise au cours de la vie foetale. Le dimorphisme chromosomique (44 + XX chez la femme ; 44 + XY chez l'homme) rend compte du déterminisme normal du sexe et du phénotype sexuel. Mais l'existence de gènes prépondérants révèle que le déterminisme du phénotype est sous la dépendance de l'ensemble du génotype.

Le problème est encore plus compliqué par la découverte de plus en plus fréquente de divers types de "mosaïque" : " existence, chez certains individus, d'une double population de cellules de constitution chromosomique différente ".

Il y aurait donc une prédisposition génétique , un véritable terrain qui, chez certains sujets, augmenterait leurs chances de développer une gynécomastie.

b) Il est surement hormonal. Tout conduit à penser que l'équilibre endocrinien d'un individu lui est propre.

Il y a là tout un ensemble de facteurs intriqués, faisant appel à la génétique et à l'embryogénèse et qui définissent l'individu en tant que tel.

Et nous ne pouvons que parler de "prédisposition".

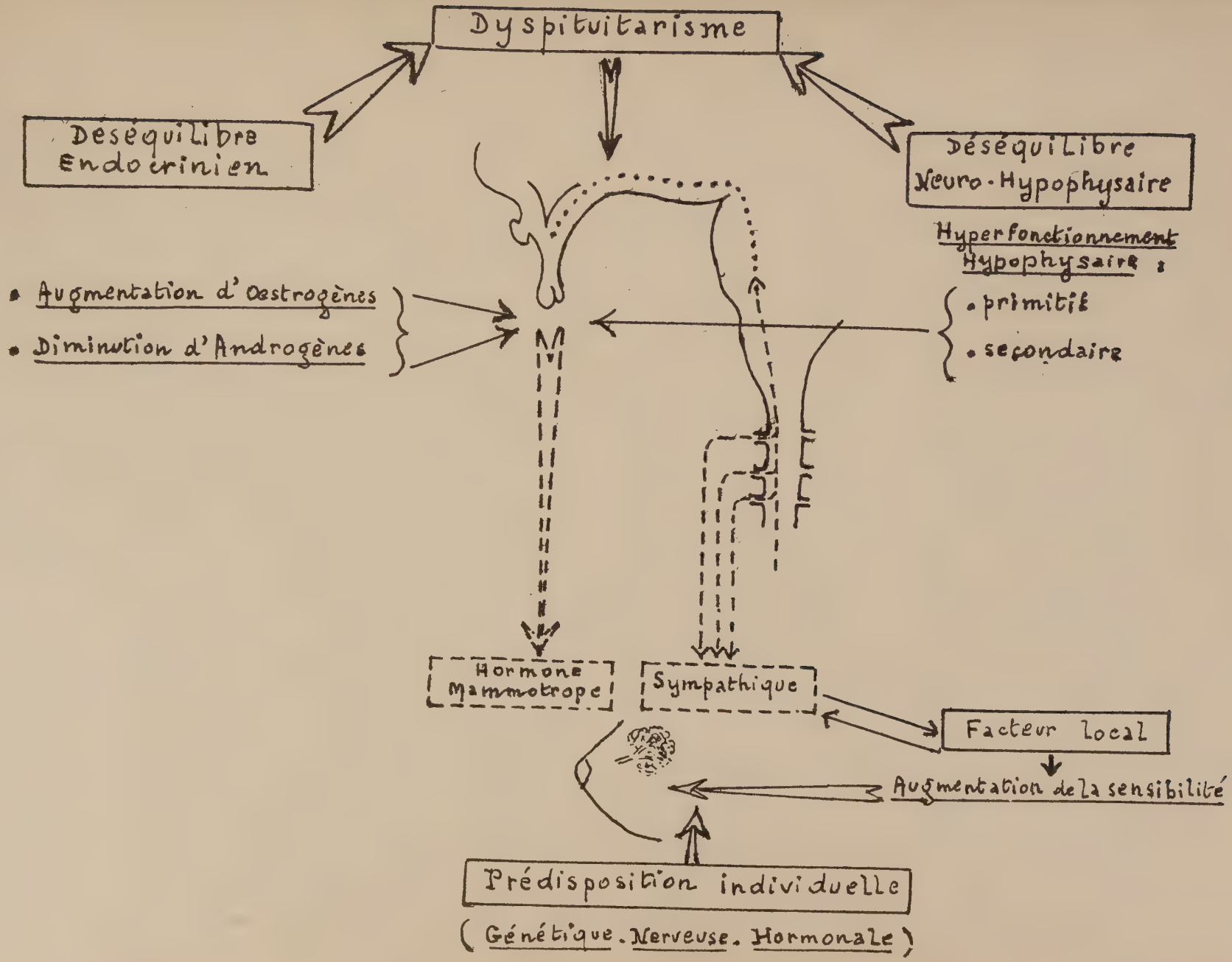
.
. .

En dernière analyse, l'axe diencéphalo-hypophysaire apparaît comme le trait d'union des diverses causes de gynécomastie.

Il représente l'effecteur commun dont la mise en jeu entraine :

- soit une hypersécrétion d'hormone mammotrope,
- soit une hypersensibilité locale de la glande mammaire, lors même que le taux de l'hormone circulante demeure inchangé.

.../...


Dyspituitarisme
Déséquilibre Endocrinien
Déséquilibre Neuro-Hypophysaire
Hyperfonctionnement Hypophysaire :
• primitif
• secondaire
• Augmentation d'Oestrogènes
• Diminution d'Androgènes
Hormone Mammotrope
Sympathique
Facteur local
Augmentation de la sensibilité
Prédisposition individuelle
(Génétique . Nerveuse . Hormonale)

CHAPITRE VI

ESSAI D'EXPLICATION DES GYNECOMASTIES SURVENANT AU COURS DE LA CHIMIO - THERAPIE ANTI - TUBERCULEUSE

Les gynécomasties observées chez les tuberculeux traités par chimiothérapie ont été diversement interprétés.

Le rôle de la tuberculose elle-même a été envisagé. Avant l'ère de l'antibio-chimiothérapie, des cas de gynécomasties avaient été signalés incidemment chez des tuberculeux. La majorité de ces observations concerne des phtisies graves et généralement des gynécomasties unilatérales associées à des lésions pleurales chroniques du même côté (en particulier des pyo-pneumothorax). Plus rarement, la gynécomastie était bilatérale et l'on a pu invoquer alors des lésions méningo-encéphaliques.

Dans certains des cas rapportés depuis que la chimiothérapie est communément employée , le rôle des lésions thoraciques tuberculeuses mérite d'être retenu, en particulier comme facteur de localisation. A ce titre, les observations de ROUJEAU sont fort intéressantes. Il faut en rapprocher les faits observés par le Professeur Agrégé MARCHE chez une malade dont il nous a communiqué un résumé d'observation :

> Chez une femme de 47 ans, autrefois traitée par un pneumothorax artificiel du côté gauche, qui avait laissé d'importantes séquelles, un traitement par l'I.N.H(10 mg/kg) fut entrepris à l'occasion d'une émission de bacilles tuberculeux, au decours d'une infection saisonnière. Après 5 semaines de cette chimiothérapie, des dysesthésies des extrémités, des étourdissements sont signalés, qui précèdent de quelques jours l'apparition d'une périarthrite de l'épaule gauche, très pénible. Simultanément est observée une importante augmentation de volume, globale, douloureuse, inflammatoire, du sein correspondant. L'administration de nicotinamide fit céder rapidement les douleurs mais l'impotence fonctionnelle de l'épaule et la tuméfaction mammaire ne régrèssèrent qu'après interruption du traitement tuberculostatique. Sa reprise avec une posologie moins forte -6mg/kg- en association avec la streptomycine, ne détermina aucune récidive.

Dans le cas particulier, la localisation des troubles du côté où existaient d'importantes lésions pleurales anciennes, est un premier fait dont il faut souligner l'intérêt. D'autre part, l'apparition simultanée d'une périarthrite de l'épaule gauche et de cette tuméfaction mammaire impres

des extrémités, absolument typiques signaient l'origine médicamenteuse des troubles que confirma l'évolution.

On est donc en droit de penser que dans cette forme de gynécomastie, des facteurs locaux interviennent. Ils ne sauraient cependant être considérés que comme des facteurs de localisation d'un trouble beaucoup plus général. D'ailleurs, il ne semble pas que l'I.N.H. soit capable d'agir directement sur la glande mammaire d'après les expériences de BARIETY COURY et Collaborateurs.

Pour la majorité des observateurs, c'est la chimiothérapie qui est en cause. Le rôle de l'I.N.H. est admis en raison d'observations suggestives mais celui de l'association isoniazide-éthionamide est beaucoup plus évident. Or, l'on sait, en particulier depuis la publication de BROUET, MARCHE et Coll. confirmée par différents observateurs, que cette association est souvent responsable d'accidents thérapeutiques, parmi lesquels se place la gynécomastie.

Le problème concerne donc essentiellement le mode d'action de cette chimiothérapie.

A) - Pour la plupart des auteurs qui se sont intéressé à la question, un désordre endocrinien est en cause, à type d'hypoandrogénie ou d'hyperoestrogénie.

Chez le malade de GUINET, les 17 C.S. étaient diminués, les oestrogènes et la F.S.H. un peu augmentés.

Pour MOLINA également, le taux des androgènes est habituellement bas (en moyenne 3 à 5 mg) alors que les oestrogènes et la F.S.H. sont nettement élevés.

Ainsi la chimiothérapie pourrait intervenir en provoquant un déséquilibre endocrinien avec stimulation hypophysaire. Celle-ci étant démontrée par l'accroissement d'élimination de F.S.H.

Mais il reste à expliquer comment les tuberculostatiques provoquent ces perturbations hormonales . C'est alors qu'on fait intervenir un trouble métabolique et en particulier, une carence en complexe B.

B) - Il est classique depuis les travaux de BIEHL et VILTER, de considérer l'avitaminose B6 comme responsable des accidents thérapeutiques provoqués par l'I.N.H. Les auteurs d'Alger; en se fondant sur différents arguments, ont défendu cette thèse dans de nombreuses publications et ont essayé d'expliquer la gynécomastie par une carence en pyridoxine.

Sans admettre le rôle direct de l'avitaminose, BEN HAMOU et MOLINA suggèrent un défaut de dégradation hépatique des oestrogènes, du fait de la carence, rejoignant ainsi l'hypothèse formulée par les auteurs américains à propos des gynécomasties de renutrition.

.../...

C) - Dans différentes publications, BROUET et MARCHE ont souligné le rôle de l'avitaminose PP, en montrant que les accidents provoqués par l'association I.N.H.-EThionamide sont très comparables aux manifestations de la pellagre. La thèse de MODAI apporte un argument supplémentaire en étudiant la nicotinamidémie. Cette constante, remarquablement fixe, s'abaisse au cours de la chimiothérapie, atteignant des valeurs franchement pathologiques au 60è jour de traitement. Les taux sont d'ailleurs habituellement très bas chez les malades qui développent des accidents thérapeutiques.

Dans un récent rapport (XVIIè Conférence Internationale de la Tuberculose -ROME 1963), BROUET et MARCHE ont exposé les arguments qui sont en faveur de l'anicotinose dans la genèse des accidents provoqués par la chimiothérapie antituberculeuse. Il semble d'ailleurs que l'avitaminose B6 conditionne elle-même une anicotinose en interrompant la dégradation métabolique normale du tryhtophane qui aboutit à la synthèse endogène du nicotinamide.

Or, comme il est montré dans ce même rapport, le nicotinamide et la pyridoxine jouent un rôle essentiel dans le métabolisme cérébral, et en particulier dans la biogénèse de la sérotonine et des catécholamines En se fondant sur différents arguments, les auteurs arrivent à la conclusion que cette chimiothérapie provoque une véritable encéphalopathie "fonctionnelle" se traduisant non seulement par des troubles du comportement mais également par des désordres végétatifs. Il existe une grande analogie avec l'acrodynie.

On est donc en droit de penser qu'un dysfonctionnement des centres joue un rôle dans le déterminisme de ces gynécomasties. De plus, on se doit de rappeler que les prisonniers d'Extrême-Orient, porteurs de gynécomasties et étudiés à la fin de la guerre par les Anglo-Saxons, avaient développé antérieurement des avitaminoses complexes, dont l'expression la plus commune était le syndrôme du " burning feet " lequel est une manifestation pellagreuse tout à fait classique. Il existe d'ailleurs une indiscutable parenté entre ce syndrôme et la neuropathie périphérique conditionnée par l'isioniazide.

D) - Enfin, un facteur individuel intervient certainement dans le déterminisme de ces gynécomasties. Elles ne se développent que chez un petit nombre de malades et au cours des accidents de la chimiothérapie antituberculeuse ; elles sont très inconstantes. Il est également ramarquable qu'une majorité d'observations concerne des sujets Nord-Africains. Il est probable qu'un facteur de prédisposition existe, probablement d'ordre génétique.

Au total, les gynécomasties développées au cours des traitements par les tuberculostatiques se présentent comme un effet secondaire de la thérapeutique .

D'après nos connaissances actuelles, l'isoniazide, principalement lorsqu'il est associé à l'éthionamide, détermine des troubles métaboliques dont les expressions cliniques réalisent le classique tableau de la pellagre.

On sait que la pellagre, maladie par carence, en tryptophane est considérée comme une anicotinose. Les conséquences de cette anicotinose se manifestent principalement au niveau du système nerveux, réalisant une véritable encéphalopathie avec déréglement des fonctions végétatives. Cette situation intervient probablement de façon décisive dans le déterminisme des gynécomasties.

Mais il est probable que d'autres facteurs sont également en cause : déséquilibre endocrinien, concernant le rapport oestrogènes-androgènes, prédisposition génétique, modifications locales rendant l'organe plus sensible que normalement aux stimulations.

Il s'agit donc d'un mécanisme apparemment complexe. Cependant, l'étude systématique et rigoureuse de chaque cas, en fonction de ces données devrait préciser nos connaissances et surtout le rôle respectif des différents facteurs.

.../...

C O N C L U S I O N S

—

L'observation de gynéconasties chez des tuberculeux traités par chimiothérapie, est d'un extrême intérêt.

Pour essayer de les expliquer, une étude physio-pathologique d'ensemble est le préalable indispensable. Dans l'état actuel de nos connaissances, il en ressort plusieurs conditions :

1° - Peu d'affections reconnaissent autant de causes que la gynéconastie. Etant donné que toutes conduisent au même résultat, toujours identique - l'hyperplasie glandulaire - on est en droit de penser qu'un facteur commun intervient dans le déterminisme du trouble.

2° - Des arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que l'hypophyse et le diencéphale sont obligatoirement en cause :

a) l'expérimentation le démontre formellement par l'hypophysectomie ou la section de la tige pituitaire.

b) la pathologie implique dans de nombreux cas, une participation hypophysaire (hyperpituitarisme) ou diencéphalique.

3° - Les déséquilibres endocriniens, notoirement responsables de gynéconasties, qui concernent essentiellement les oestrogènes (dans le sens de l'hyperoestrogénie) et les androgènes (dans le sens de l'hypoandrogénie) agissent probablement par l'intermédiaire d'un dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire.

4° - Le mécanisme central en cause agit sur la glande mammaire :

- soit par l'intermédiaire d'un facteur mammotrope, et, plus particulièrement, de l'éventuelle hormone mammogène.

- soit par l'intermédiaire du système sympathique en modifiant l'état de réceptivité locale.

5° - Des facteurs individuels, locaux ou somatiques, jouent un rôle dans le déterminisme des gynéconasties. Non seulement, certaines lésions thoraciques peuvent favoriser le développement d'une gyné-

.../...

comastie homolatérale, mais un état individuel de sensibilité, probablement génétique, peut seul expliquer que, dans les mêmes conditions, un même agent étiologique ne provoque une gynéconastie que chez certains sujets.

6° - En ce qui concerne les gynéconasties survenant chez les tuberculeux traités par l'isoniazide et l'éthinianide, aucun mécanisme précis ne peut actuellement être invoqué.

On est en droit de penser cependant, que plusieurs conditions sont nécessaires pour que le trouble se manifeste, un dysfonctionnement des centres neuro-végétatifs jouant le rôle principal.

O
O O

BIBLIOGRAPHIE

- 0 -

1 - ALBEAU-FERNET - Gonadotrophines Humaines.
(Annales d'Endocrinologie - 1962)

2 - AMALRIC-GELLER-LAGARCHE - Les gynécomasties.
(Presse médicale n° 42 - 1360 p. 1562)

3 - ASTWOOD - Developpement of mammary gland of rat.
(Americ. Journ. Anat. 1937)

4 - AUBRY-BOULARD-PORTIN - Les syndromes endocriniens de la tuberculose
(Algérie médicale n° 2 - février 1954 p.89)

5 - BARIETY M. - COURY Ch. - Essais sur les rapports et la pathogénie de l'H.D. et de l'O.A.H.P.
(Semaine des Hôpitaux) T.26 - 1950 p. 1709.

6 - BARIETY-DROUDOUSSY-SCHWARTZ - Exploration de l'axe diencéphale-hypophyso-surrénalien chez les tuberculeux pulmonaires
(Annales d'endocrino T.24 n° 4 - Juillet-août 1963 p.565)

7 - BARIETY-COURY - STORA Cl. Action de la tuberculose expérimentale et de l'I.N.H. sur la glande mammaire du cobaye mâle adulte.
(Revue de Tuberculose 26 n°12 - Décembre 1962 p. 1175)

8 - BENHAMOU E. - Avitaminose B6 (Algérie médicale vol. 62 Janv. 1958 p. 37)

9 - BENHAMOU E - TIMSIT M. - Manifestations majeures et mineures de l'avitaminose B6 (Concours médical n° 1 - Janvier 1956 p. 7)

10 - BISKIND - Effect of Vitamin B complex deficiency on inactiving in the liver
(Endocrinology XXXI - 1942 p. 109)

11 - BLOOM W. - Pituitary implications in hipertrophic pulmonary osteo-arthropathy
(Ann. Intern. Medec. t.29 - 1948 p. 361)

12 - BOBELETTI et SPARTA - Le foie dans la tuberculose de l'enfant.
(Revue de Tuberculose Vol. 11 1959 p.649)

13 - BONNIOT - O.A.H.P. - Rôle du pneumogastrique dans la genèse de la maladie de Pierre Marie (Rhumatologie n° 1 - 1958)

14 - BORSELLA C. et MERELLI B - Nouvelle étude sur la gynécomastie survenant au cours d'un traitement par l'I.N.H.
(Revue Path.Clin. Tuberc. T.32 - 1959)

15 - BOTTERO-BASSALI-ROMEO - Gynécomasties chez les tuberculeux traités par l'I.N.H.
(Gior. Ital.Tuberc. 1956)

.../...

16 - BOUDIN - PEPIN - LORMEAU - O.A.H.P. de Pierre MARIE et neuroninome malin thoracique.
(Bull. Soc.Médec.Hosp. 1961 - p. 771)

17 - BROUET G. - MARCHE J. - Manifestations pellagreuses induites par certaines chimiothérapies antituberculeuses.
(Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine - 1961)

18 - BROUET G. - Les nouvelles médications antituberculeuses.
(Revue du Praticien 10 , 267, 1960)

19 - BROUET G. - MARCHE J. - CHEVALLIER J. - NICOLLE -
Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association isoniazide-éthionamide.
(Revue Tuberc. 25, 145, 1961)

20 - BROUET G. - GODEAU P. - Quelques données sur le métabolisme de l'I.N.H. dans l'organisme - Déductions thérapeutiques.
(Progrès médical 89, 5, 1961)

21 - BROUET G. - CHRETIEN J. - Incidents et accidents des médications tuberculeuses modernes (Son.Hosp. Paris - 33, 299, 1957)

22 - CHEYMOL J. LEOPAGNOL Ch. - A propos de cas de gynécomastie constatés après administration d'Amphétamine.
(Thérapie T. 7 - 1952 - p. 128)

23 - COLOGAN - 2 cas de gynécomastie au cours d'un traitement prolongé par I.N.H.
(Information Médicale Roumaine - juillet 1958)

24 - COUJARD R. (Régulation Neuro-végétative de la croissance et de l'équilibre tissulaire.
(1 volume 1957 -Vigot)

25 - COURY Ch.-ROISIN-COULEBOEUF - Cas d'association gynécomastie-dysacrénélie au cours d'un cancer du poumon
(Bull.Soc.médec.Hosp. 1962 p.198)

26 - DECOURT-JAYLE-LOUCHART-MASSIN - 45 cas de gynécomasties apparemment isolées de l'adolescence.
(Ann. d'Endocrino. T.22 1961 p.746)

27 - DE GENTES-BRICAIRE-GUIOT - Etiologie et pathogénie de la gynécomastie
(Presse médicale - juin 1953 p.787)

28 - DENAMUR-MARTINET - Effets de l'hypophysectomie et de la section de la tige pituitaire sur la gestation et la lactation de la brebis.
(Ann. d'Endocrino. T.22 - 1961 - p.755)

29 - ETIENNE M. - Annales d'Endocrinologie.
(T.22 - 1961 - p. 331)

.../...

30 - FERRARI Av.- Gynéconastie durant un traitement par la vitamine D2 à doses massives
(Minerve Médec. Sept.1950 - p.54)

31 - FRIED M.B. - Chronic Pulmonary Ostéo-Arthropathy : dyspituitarism as a probable cause.
(Archives of Int. Medc.T.72 - 1943 p.565)

32 - GIORGI E. - SOMMERVILLE F. - Observations sur la gynéconastie et le syndrome de KLINE FELTER
(Ann. D'Endocrino. T.22- 1961 -p.792)

33 - GROSSIORD A. - BEAULIEU E. - Gynéconasties et affections neurologiques
(Bull. et Mém. Soc.Med.Hosp. Paris - T.68 - 1952 p.624)

34 - GUINET P. -GARIN J.P.- MORNEIX R. - Un cas de gynéconastie chez un tuberculoux pulmonaire grave au cours du traitement par I.N.H.
(Lyon Médical - T.189 - 1953 - p. 281)

35 - HARRISSON R.J. et FEIWEL M. - Pellagre due à l'I.N.H. (Semaine des Hôpitaux n° 9 - fevrier 1957 - page 557)

36 - HIBBS R.E. - Gyneconastia associated with vitamin deficiency disease
(Amer.Journ.Med.Sci. T.213 - 1947 - p.176)

37 - HUGUENIN R. - FAUVET J. -PIERART A. - DE LEOBARDY J. - Le syndrôme " cancer broncho-pulmonaire, périostite des os longs, gynéconastie)

38 - HUGUENIN R. AKOUN - Les gynéconasties.
(Algérie médicale) -Vol. 59 n° 4 - 1955 p.249)

39 - JACOBS - Gynéconastias following severe starvation
(Ann. Int.Médec; 28 avril 1948 - p.782)

40 - JAYLE M.F.-DECOURT -MICHART - BOULIER - Etude des Stéroïdes urinaires dans les tumeurs oestrogéniques de la cortico-surréhale avec gynéconastie.
(Ann. d'E,docrino. T.22 - 1961 -p.798)

41 - KANONY - Thèse PARIS -1952.

42 - KARK R.M. - MOREY G.R. - PAYNTER C.R. - Re-feeding gynéconastia in cirrhosis of the liver.
(Amer.Journ.Médec.Scienc. Vol. 222 -n° 2 - août 1951 p.154)

43 - KLAPOTKE - Considérations clinico-chimiques sur la participation du foie au processus tuberculeux
(Revue de la Tuberc. Vol. 2 - 1960 - p.425)

44 - KLATSKIN G. - SALTER W.T. - HUM F.D. - Gyneconastia due to malnutrition Clinical studies.
(Amer.Journ.Médec.Sci. T.213 - 1947 -p.19)

45 - KLOTZ P.M. - VRIL - GLINET - Action permissive du système nerveux dans le déterminisme des gynéconasties.
(Ann. d'Endocrino. T.22 - 1961 -P.809)

46 - KOANG-HOU -TCHEN CHU - Gynéconasties chez des tuberculeux traités par I.N.H.
(Chinese Medc.J.1955 -T.73 in Presse Médi cale n° 20 - mars 1956 p.455)

47 - KOURISLKY R. - PIERON R. - BONNET J.P. -JACQUELLAT Cl. -DEMAY-LEVY-HIVET ET VERLEY - Vagotomie bilatérale et hypophysectomie dans un cas d'ostéo-arthropathie hypertrophiante due à un cancer secondaire des poumons.
(Bull.et Mem.Soc.Med.Hosp. Paris - T.77, n° 6 et 5 -1961 p.113)

48 - LAURENS - AUDRIN - MOREL - Gynéconastie de l'adulte jeune.
(Revue française d'Endocrino. T.3 janvier 1962)

49 - LEVI-VALENSI - DALETR. -CHAULET R. - Nouveau cas d'association cancer bronchique primitif - gynéconastie, périostite des os longs.
(Jour.Pneumo-Phtisiol. d'A.F.N. - t.7 - 1958 -p.135)

50 - LEVI-VALENSI - AMALRIC - FERISSE - Avitaminose B6 chez les tuberculeux pulmonaires non traités par l'I.N.H.
(Revue médicale de Tours - janvier 1963)

51 - LEVI-VALENSI A. -LEVI-VALENSI P. - Mme FERISSE - Tuberculose , I.N.H. et carence en vitamine B6
(Revue de tuberculose n° 5 et 6 - 1962 -p.634)

52 - LEVRAT-BRETTE - Gynéconastie par vitamine D2 chez un tuberculeux
Presse Médicale T.59 - 1951 p.1454.

53 - MICHON P. - MARIAN A. - GUERCI O. - Gynéconasties.
Gazette des Hpopitaux n° 19 - juillet 1962 p.889

54 - MODAI - Thèse - PARIS 1963.

55 - MOLINA C. -DOUARD - ABERKANE - Gynéconastie chez tuberculeux pulmonaires traités par I.N.H.
(Journ.Pneumo Phtisio d'A.F.N. T.IV - n° 1 - 1955 p.13)

56 - MOLINA C. - Tuberculostatiques et glandes endocrines (a propos de 13 cas de gynéconastie chez les tuberculeux pulmonaires)
(Revue de Tuberculose T. 23 - n& 8 et 9 - 1959 p.845)

57 - MOLINA C. - Carence en vitamine B chez les tuberculeux pulmonaires traités par les Médications antibacillaires.
(Semaine des hôpitaux) n° 24 - mai 1963 p.1125

58 - NINANE -L.DON -Gynéconastie compliquant une cirrhose
(Revue de Médec; de Liège - 9 mars 1954 p.173)

59 - PUECH -PAGES - Syndrome hippocratisme digital - gynéconastie.
(Montpellier Med. n° 5 - 1952 p.461)

.../...

60 - PLATT SS - SCHULZ R.Z. - KUNDSTATER R.H. - Hypertrophy of the male breast associated with recovery from stawation.
(Bull. U.S.Army Med. Dept T.7 - 1947 p.403)

61 - PLOUCHU-BUSSY - Gynécomasties
(Hour.Med.de Lyon 3-4 mars 1953 - p.181)

62 - RAYNAUD A. - La morphogénèse mammaire et ses modifications expérimentales
(Colloques d'Endocrino 1961 -p.129)

63 - RENON -GERAUDEL - Ostéite engrainante des diaphyses
(Revue de Médecine 28 - 1920 - p.413)

64 - ROMERO-SOLOHAGA - Effets de l'I.N.H. sur l'excrétion des 17 C.S.
(J.A.M.A. n° 12 - juin 1962 p.178)

65 - ROUJEAU J. - Les gynécomasties pulmonaires.
(Revue de Tuberculose T.24 - n° 23 - 1960 -p.292)

66 - SALTER W.T. - KLATSKIN G. - HUM F.D. Gynécomastias due to malnutrition Endocrine studies.
(Amer.J.Med.Sci. T.213 - 1947 p.31)

67 - SARRIC et RIVIERE - Etude histologique de la surrénale après administration prolongée d'I.N.H.
Journal de Médecine de Bordeaux et du S.O.

68 - SCHAPOSNICK - Cancer broncho-pulmonaire de forme oestéoarthropathique
(Presse Médicale Argentine)

69 - SEGALOFF - Role of vitamin of the B complex in oestrogeen metabolism
(Endocrinology T. 34 - 1942 p.346)

70 - SENDRAIL - PESQUES -GLIYES - Rôle du facteur diencéphalique dans la genocèse du syndrome de Klinefelter
(Revue Française d'endocrinologie - mars 1962)

71 - TAGNON R. - DE BLIECK J. - La gynécomastie
(Colloques d'Endorcinologie 1961 -p.161)

72 - TEMPLE-JASPIN - Hypertrophic ostéo-arthropathy
(Amer. J.Roengenology)

73 - THIBAULT Ph. - Gynécomastie et affections thoraciques
(Presse médicale T.67 - n° 37 - 1959 -P.1450.)

74 - TOOLEY Ph. - LACK C. - Gynecomastia during treatment with amphetamine
(The Lancet . T. 256 - 1949 - p.650)

75 - VIDAL J. - FOURCADE J. - CHAPEL A. - Gynécomastie au cours d'un traitement par l'isioniazide (Montpellier Med. T.57 - 1960 p.9)

76 - VIGNALOU - LEMARCHAL - BERTHOUY - Gynécomasties
(Semaine des Hôpitaux n° 63 - 1957 -P.3714)

77 - VILLIAUMEY - Gynécomasties : aspects pathogéniques
(Presse Médicale n° 62 - juillet 1954 - p.1023)

78 - VIVIENNE J.N. - THIBRER R. - LEPOULE A. -BRICAIRE H. - Hypercorticisme surrénalien : complication du traitement par I.N.H.
(Revue de Tuberculose 24 n° 2-3- mars 1960 -P.377)

79 - WHEELER L. - Gynecomastia : review and analysis of 160 cases
(Ann. Int.Med. T.40 - 1954 -P.985)

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

T H E S E

pour

L E D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

M A L B R A N Jacques

Externe des Hôpitaux de PARIS.
Né le 2 novembre 1935 à PARIS.

-

GYNECOMASTIES ET CHIMIOTHERAPIE ANTI - TUBERCULEUSE

CONTRIBUTION A LEUR ETUDE PHYSIO - PATHOLOGIQUE.

-

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Georges BROUET
signé Goerges BROUET.

VU : LE DOYEN

signé : Illisible

VU et Permis d'Imprimer : LE RECTEUR de l'Académie de PARIS

signé : Illisible.